UNIVERSITE DE BORDEAUX
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie

Année 1969 - Thèse n° 11

APPORTS DE LA MECANIQUE QUANTIQUE A LA BIOLOGIE MOLECULAIRE DU CHOLESTEROL

Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement
le Mercredi 29 Janvier 1969

par Michel Bernard CAZENAVE
né le 24 Novembre 1935 à VERSAILLES (Yvelines)

Licencié es Sciences
Diplomé d'Etudes approfondies de Chimie Physique
Attaché de Faculté - Assistant de Biochimie Médicale

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. TAYEAU, *Professeur* — PRESIDENT

***

MM. NEUZIL, *Professeur*
JENSEN, *Maître de Conférences agrégé*
AUBERTIN, *Maître de Conférences agrégé*
— JUGES

***

MM. DESCHAMPS, *Professeur*
HOARAU, *Professeur*
— JUGES

Verhalten von Transferrin, der Haptoglobin-Typen 1-1, 2-1, 2-2, α_1-saurem Glykoprotein, IgA, IgG und IgM bei Bronchialkarzinom und Lymphogranulomatose in Abhängigkeit von der Tumorausbreitung, Tumorart und dem zytostatischen Therapieeinfluß

von
Peter Küpper
1979

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543910_0003

Aus der Medizinischen Klinik
und Poliklinik, Klinik A
der Universität Düsseldorf

Direktor:
PROF. DR. W. SCHNEIDER

Verhalten von Transferrin, der Haptoglobin-Typen 1-1, 2-1, 2-2, α_1-saurem Glykoprotein, IgA, IgG und IgM

bei

Bronchialkarzinom und Lymphogranulomatose

in Abhängigkeit von der

Tumorausbreitung, Tumorart und dem zytostatischen Therapieeinfluß

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Medizin. Der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf vorgelegt

von

PETER KÜPPER

-1979-

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
gez.:
Prof. Dr. H.-L. Krüskemper

Referent
gez.:
Prof. Dr. U. Kindler

Korreferent
gez.:
Prof. Dr. L. Beck

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Herrn Professor Dr. U. Kindler danke ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas und die von ihm gegebenen wertvollen Anregungen.

Meinem Vater

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
II.	STRUKTUR, METABOLISMUS SOWIE PHYSIOLOGISCHE UND DIAGNOSTISCHE BEDEUTUNG DER PROTEINE	
	A α_1 - saures Glykoprotein	4
	B Transferrin	5
	C Haptoglobin	8
	D Immunglobuline	14
	1. IgA	17
	2. IgG	19
	3. IgM	21
III.	METHODIK	
	A Vorbemerkung	24
	B Untersuchungsmethode	26
IV.	UNTERSUCHUNGSGUT	
	A Erläuterung	29
	B Bronchialkarzinom	30
	C Lymphogranulomatose	32
V.	ERGEBNISSE	
	A Erläuterung	39
	B Bronchialkarzinom	40
	1. Transferrin, Verhalten in Abhängigkeit vom Tumorstadium	41
	2. Transferrin, Verhalten in Abhängigkeit von der Tumorart	43
	3. Haptoglobin 2-2, 2-1, 1-1, Verhalten in Abhängigkeit vom Tumorstadium	45
	4. Haptoglobin 2-2, 2-1, 1-1, Verhalten in Abhängigkeit von der Tumorart	47
	5. α_1 - saures Glykoprotein, Verhalten in Abhängigkeit vom Tumorstadium	49

6. α_1-saures Glykoprotein, Verhalten in Abhängigkeit von der Tumorart 51
7. IgA, Verhalten in Abhängigkeit vom Tumorstadium 53
8. IgA, Verhalten in Abhängigkeit von der Tumorart 55
9. IgG, Verhalten in Abhängigkeit vom Tumorstadium 57
10. IgG, Verhalten in Abhängigkeit von der Tumorart 59
11. IgM, Verhalten in Abhängigkeit vom Tumorstadium 61
12. IgM, Verhalten in Abhängigkeit von der Tumorart 63
13. Lagefaktor des Mittelwertes und Streuungsfaktor bei den einzelnen Proteinen in Abhängigkeit vom Tumorstadium 65
14. Lagefaktor des Mittelwertes und Streuungsfaktor bei den einzelnen Proteinen in Abhängigkeit von der Tumorart 68

C Lymphogranulomatose

1. Transferrin, Verhalten in Abhängigkeit vom Tumorstadium 71
2. Transferrin, Verhalten in Abhängigkeit vom Tumor-Typ 73
3. Haptoglobin 2-2 und 2-1, Verhalten in Abhängigkeit vom Tumorstadium 75
4. Haptoglobin 2-2 und 2-1, Verhalten in Abhängigkeit vom Tumor-Typ 77
5. α_1-saures Glykoprotein, Verhalten in Abhängigkeit vom Tumorstadium 79
6. α_1-saures Glykoprotein, Verhalten in Abhängigkeit vom Tumor-Typ 81
7. IgA, Verhalten in Abhängigkeit vom Tumorstadium 83

8. IgA, Verhalten in Abhängigkeit vom Tumor-Typ 85
9. IgG, Verhalten in Abhängigkeit vom Tumorstadium 87
1o. IgG, Verhalten in Abhängigkeit vom Tumor-Typ 89
11. IgM, Verhalten in Abhängigkeit vom Tumorstadium 91
12. IgM, Verhalten in Abhängigkeit vom Tumor-Typ 93
13. Lagefaktor des Mittelwertes und Streuungsfaktor bei den einzelnen Proteinen in Abhängigkeit vom Tumorstadium 95
14. Lagefaktor des Mittelwertes und Streuungsfaktor bei den einzelnen Proteinen in Abhängigkeit vom Tumor-Typ 98
15. Verhalten der einzelnen Proteine unter
a) zytostatischer Therapie
b) ohne zytostatische Therapie
bei Patienten mit Lymphogranulomatose 101
16. Darstellung der Korrelation zwischen Serumkonzentration und zytostatischem Behandlungsfaktor bei den einzelnen Proteinen 106

VI. DISKUSSION
A Bronchialkarzinom 112
B Lymphogranulomatose 120

VII. ZUSAMMENFASSUNG
A Bronchialkarzinom 131
B Lymphogranulomatose 132

VIII. LITERATURVERZEICHNIS 133

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Sowohl das α_1- saure Glykoprotein, Transferrin, die Haptoglobin - Typen 1-1, 2-1, 2-2, das IgA, IgG, IgM bestehen alle aus einer unterschiedlichen Anzahl von Peptidketten als Proteinanteil und einer ebenso variierenden Anzahl verschiedener Kohlehydratbausteine als Kohlehydratkomponente. Das quantitative Verhalten dieser Proteine bei malignen Geschwülsten konnte erst durch die Entwicklung von exakten quantitativen Bestimmungsmethoden bei relativ geringem Arbeitsaufwand an einem größeren Untersuchungsgut von Patienten bestimmt werden.

Nach eingehendem Literaturstudium konnte ich feststellen, daß zur Zeit nicht alle Fragen des Konzentrationsverhaltens dieser Proteine bei Malignomen hinsichtlich der Tumorart, der Tumorausbreitung sowie unter zytostatischer Therapie geklärt sind.

Die vorliegende Dissertation soll zur Klärung diser noch offenstehenden Fragen beitragen, so daß das quantitative Verhalten dieser Proteine bei Bronchialkarzinom und Lymphogranulomatose einer diagnostischen, therapeutischen sowie prognostischen Fragestellung zugänglich wird.

II. STRUKTUR, METABOLISMUS SOWIE PHYSIOLOGISCHE UND DIAGNOSTISCHE BEDEUTUNG DER PROTEINE

A α_1 - saures Glykoprotein

α_1 - saures Glykoprotein, synonym auch α_1 - Seromucoid oder Orosomucoid genannt, ist ein Bestandteil der α_1 - Globulinfraktion in der Serum - Elektrophorese. Der Kohlehydratanteil beträgt etwa 40%. Jedes einzelne Molekül enthält nach Schultze (169) 77 Kohlehydratbausteine. Das Verhältnis Galaktose zu Mannose ist genau 2 zu 1. Der Kohlehydratanteil hat ein Molekulargewicht von 20 000 und besteht aus 6 - 9 Polysaccharidkomponenten, die sich jeweils aus 10 - 15 Kohlehydrat - Untereinheiten zusammensetzen. Das α_1 - saure Glykoprotein ist das neuraminsäurereichste Globulin. Aufgrund unterschiedlichen Sialinsäuregehaltes gibt es einige Varianten des α_1 - sauren Glykoproteins. Nach Goa (73) wird wird der Proteinanteil von 18 Aminosäuren gebildet, wobei Glutaminsäure und Asparaginsäure am häufigsten vorkommen. Laut Schmid (167) ist die Aminosäuresequenz dieses Glykoproteins in einigen Abschnitten ähnlich mit der von Immunglobulinen. Er nimmt daher eine evolutive Verwandtschaft zwischen α_1 - saurem Glykoprotein und Immunglobulinen an. Schultze (172) nimmt den Syntheseort mit Sicherheit in der Leber an. Ebenso ermittelte er eine biologische Halbwertszeit von 5 - 7 Tagen. Den täglichen Abbau in % des Gesamt-Körperpools gibt er mit 11,5 - 14% an. Das Protein wird aufgrund des relativ niedrigen Molekulargewichtes in den Glomeruli filtriert und in den Tubuli rückresorbiert. Sarcione (161) konnte nachweisen, daß Gewebe mit hoher Zellproliferation einen Faktor freisetzen, der in der Leber eine erhöhte Synthese von α_1 - saurem Glykoprotein bewirkt. Die physiologische Funktion dieses Glykoproteins ist so gut wie unbekannt. Böhm (34) glaubt aufgrund des ausgeprägten Neuraminsäuregehaltes an eine unspezifische Abwehrfunktion des Moleküls. Yamashina (205) konnte feststellen, daß α_1 - saures Glykoprotein auf der Stufe der Prothrombin - Aktivierung Einfluß auf die Blutgerinnung ausübt. Hinsichtlich der diagnostischen Bedeutung läßt sich wegen einer Erhöhung der Serum-

konzentration keine krankheitsspezifische Diagnose stellen. α_1 - saures Glykoprotein zählt zu den „akute Phase Proteinen" mit unspezifischem Anstieg in der akuten Phase einer Entzündung, sowie bei Infektionskrankheiten, Allergosen, Kollagenosen, Verbrennungen, Operationen, malignen Tumoren, Myokardinfarkten, hämorrhagischen Diathesen und Arteriosklerose. Der diagnostische Wert eines normalen α_1 - sauren Glykoproteinspiegels ist daher höher als erhöhte Werte. Musil (132) glaubt, daß der Anstieg der Serum - Glykoproteinspiegel vorwiegend in der Regenerationsphase und weniger in der Phase der Gewebszerstörung erfolgt. Cleve (47) konnte im Altersbereich von 20-69 Jahren keine nennenswerten Unterschiede der Serumkonzentration feststellen. Ebenso ergaben sich keine Geschlechtsdifferenzen.

B Transferrin

Transferrin oder synonym auch Siderophilin genannt, wandert in der β_1 - Fraktion der Serum - Elektrophorese. Das Molekulargewicht beträgt etwa 77 000 und somit ist Transferrin nicht filtrierbar in den Glomeruli der Niere. Das Molekül besteht aus 2 identischen Untereinheiten mit einem Molekulargewicht von je 38 500. Der Kohlehydratgehalt beträgt etwa 6%. Die Zuckerkomponente des Moleküls setzt sich aus verschiedenen Kohlehydratbausteinen zusammen, von denen Acetyl - Hexosamin mit 34% am häufigsten vertreten ist. Mittels Stärkegel - Elektrophorese und Radio - Autographie lassen sich heute 21 verschiedene Transferrin - Typen nachweisen. Jedoch haben alle das gleiche Molekulargewicht. Bei der weißen Rasse dominiert

Typ C. Transferrin stellt etwa 3% des Gesamt - Serumproteins dar. Laut Rentsch (151) ist noch ungewiß, ob der Katabolismus oder Anabolismus oder Beide zusammen den regulierenden Einfluß auf die Serumkonzentration ausüben. Nach Gisinger (70) gibt es keine Korrelation zwischen Serum - Eisenspiegel und Transferrin - Konzentration im Serum, wohl aber eine direkte Korrelation zwischen Serum - Albumin und Transferrin - Konzentration. Anne Morton (128) sieht in der Eisenzufuhr und daraus resultierendem Serum - Eisenspiegel und Eisenspeicher einen entscheidenden Einflußfaktor auf die Transferrin - Synthese, die sie zusammen mit Schultze (172) als sicher in der Leber annimmt. Schultze (172) wies jedoch auch zu einem geringeren Anteil eine extrahepatische Transferrin - Synthese nach. Hinsichtlich der Transferrin - Synthese in der Leber kann er jedoch nicht entscheiden,ob sie in parenchymatösen oder mesenchymalen Leberzellen abläuft. Asofsky (11) konnte einen geringen Anteil der Transferrin - Synthese in der Milz, im Knochenmark und in den Lymphknoten nachweisen. Die Transferrin - Synthese ist nach Smithies (181) auf 1 Genlokus festgelegt. Schultze (172) gibt die biologische Halbwertszeit des Transferrin mit 7-10 Tagen an. Der tägliche Abbau in % des Körperpools beträgt seinen Angaben zufolge 4-8% bei einem intravaskulären Anteil am Gesamt - Körperpool von 37-59%. Freeman (64) nimmt für einen 70 Kg schweren Menschen etwa 7,6 g Transferrin intravasal und 11 g extravasal an, bei einem täglichen Abbau von 1 g Transferrin. Jacobs (91) stellte bei Frauen eine höhere Eisenbindungskapazität, und somit eine höhere Transferrinkonzentration im Serum als bei Männern fest. Rogentine (156) gibt an, daß die Halbwertszeit von Transferrin mit steigender Serumkonzentration ansteigt und bei Abfall des Serumspiegels sich verkürzt. Dieses Verhalten begünstigt somit Konzentrationsschwankungen. Laut Gisinger (70) stehen Transferrin und Apoferritin in einem Gleichgewicht. Aus Transferrin kann Apoferritin gebildet werden und umgekehrt. Die Lage des Gleichgewichtes wird durch den Eisen - Metabolismus festgelegt. Bei akuten Eisenverlusten (Blutungen) wird Apoferritin zu Trans-

ferrin umgewandelt. Liegt dagegen genügend Eisen vor, so erfolgt die Umwandlung in die andere Richtung. Die physiologische Bedeutung des Transferrin liegt zweifelsfrei in der Bindung von 2 wertigem als auch 3 wertigem Eisen. Jedes Transferrinmolekül kann 2 Atome Eisen reversibel als Chelat - Komplex binden. Die Stabilität dieses Komplexes ist weitgehend pH - abhängig. Bei physiologischem pH - Wert ist er relativ stabil. Beim gesunden Menschen sind etwa ein Drittel des Transferrin im Intravasalraum mit Eisenatomen beladen, die verbleibenden zwei Drittel kommen als latente Eisenbindungskapazität ungebunden vor und können plötzlich auftretende Eisenmengen (Trauma, Hämolyse) abfangen. Transferrin verhindert die Ausscheidung des Eisen über die Niere sowie die Entstehung einer toxischen Wirkung von freiem Eisen auf lebenswichtige Enzyme. Fletcher (60) vermutet, daß die Bindestelle für das 2. Eisenatom einen gewissen Charakter der Eisenspeicherung im Blut besitzt, so daß zunächst ein Eisenatom sich vom Molekül löst und das 2. Eisenatom verzögert abgegeben wird. Transferrin kann neben Eisen auch Kupfer, Zink und Mangan binden, jedoch sind diese Komplexe nicht so stabil. Laut Schade (162) wird die Gesamtmenge des Transferrins täglich etwa 7-12 mal an die Blutbildungsstätten herangeführt, wo das Eisen an die Zelloberfläche von Erythroblasten abgegeben wird. Nach Jandl (94) wird das eisenfreie Transferrin vom eisenhaltigen Transferrin im Knochenmark und RES von der Zelloberfläche der Erythroblasten verdrängt. Rentsch (151) gibt 25-30 mg Fe an, die täglich für die Hb - Synthese benötigt werden. Fletcher (60) vermutet, daß der Kontakt des Transferrin mit den Membranrezeptoren der der Erythroblasten eine Konformationsänderung des Moleküls bewirkt, wodurch sich das Eisen vom Molekül löst. Er nimmt spezifische Rezeptoren auf der Erythroblastenmembran an, die das eisentransportierende Transferrin binden. Diese sollen nur so lange auf der Membran bleiben bis die Hb - Synthese in der Zelle abgeschlossen ist. Weiterhin vermutet er Proteinrezeptoren für Transferrin für die Eisenabgabe an das übrige Gewebe. Bei aktivem Knochenmark kommen weniger Transferrin-

moleküle mit 2 Eisenatomen im Blut vor als bei inaktiviertem. Überwiegend der basophile Erythroblast nimmt das Eisen vom Transferrin auf. Geringere Mengen werden noch von Retikulozyten aufgenommen. Nach Awai (15) hat eine Änderung der Erythropoese keinen Einfluß auf die Transferrinkonzentration. Transferrin liegt in erhöhten Konzentrationen bei Eisenmangelsituationen vor, ferner bei akuter Hepatitis, in der Schwangerschaft, bei Blutungsanämien. Herabgesetzte Konzentrationen finden wir bei akut und chronisch entzündlichen Erkrankungen, so bei Infekten, Lebererkrankungen, Tumoren, Leukämien, Fällen von perniziöser Anämie, Hämatochromatose, Urämie, physiologisch bei neugeborenen Kindern. Niedrigste Transferrinwerte wurden bei Patienten mit akut verlaufenden malignen Erkrankungen und beim nephrotischen Syndrom gefunden. Die diagnostische Aussagekraft der Transferrin - Konzentration im Serum ist somit am höchsten bei normalen und stark vom Normbereich abweichenden Werten. In Verbindung mit anderen klinischen Befunden und Labordaten ist Transferrin ein klinisch - diagnostisch wertvolles Protein.

C Haptoglobin

Haptoglobin wandert in der α_2 - Globulin - Fraktion der Serum-Elektrophorese. Es bildet einen Anteil von einem Drittel an dieser Fraktion und stellt etwa 1-2% des Gesamt - Eiweißes im Serum dar. Haptoglobin ist in Perchlorsäure löslich und Winzler bezeichnete es deshalb als Seromucoid. Der Kohlehydratgehalt des Moleküls beträgt etwa 20%, etwa ein Drittel davon liegt als Acetyl - Hexosamin vor. Das Haptoglobin -

Molekül besteht aus 2 leichten α - und 2 schweren β - Ketten. Das Molekulargewicht der β - Kette beträgt 40 000 und nur an ihr ist die Kohlehydratkomponente angeheftet. Aufgrund unterschiedlicher α - Ketten lassen sich derzeit 3 Haptoglobin - Typen unterscheiden, die durch die Stärkegel - Elektrophorese nachgewiesen werden können. Der molekulare Polymorphismus des Haptoglobin ist bedingt durch genetische Veränderungen der Primärstruktur der α - Ketten, meist durch Mutationen verursacht. Die Verteilung dieser 3 Varianten in Deutschland gibt Baitsch (18) wie folgt an: Hp 1-1 19,4%, Hp 2-1 54,2%, Hp 2-2 26,4%. Die Vererbung dieser Hp - Typen unterliegt den Mendel'schen Regeln. Robson (155) nimmt mit 97% iger Wahrscheinlichkeit an, daß die genetische Kontrolle des Haptoglobin durch das Chromosom Nr. 16 erfolgt. Die einzelnen Haptoglobin - Typen unterscheiden sich durch ihre Hämoglobin - Bindungsfähigkeit, ihr Molekulargewicht und Antigenmuster. Pintera (144) gibt an, daß 1 mg Hämoglobin von 1,3 mg Haptoglobin gebunden wird, ungeachtet des Haptoglobin - Typs. Demnach beruht der Unterschied in der Hämoglobin - Bindungsfähigkeit auf der unterschiedlichen Polymerisierung der einzelnen Haptoglobin - Typen und nicht auf einer differenten Molekül - Struktur. Die Reihenfolge der Hämoglobin - Bindungskapazität in abnehmender Stärke lautet: Hp 2-2, Hp 2-1, Hp 1-1. Haptoglobin 1-1 hat eine höhere Durchschnittskonzentration als Hp 2-2. Neugeborene entwickeln innerhalb der ersten 6 Lebensmonate ihren genetisch determinierten Haptoglobin - Typ, der sich zeitlebens nicht mehr ändert. Haptoglobin 1-1 kommt im Serum als Monomer vor. Dieser Hp - Typ zeigt eine einheitliche Sedimentation in der Ultrazentrifuge und ebenso einheitlich ist sein Verhalten im Stärkegel. Das Molekulargewicht liegt bei 100 000 und das Molekül ist daher nicht nierengängig. Es schützt durch Bindung mit Hämoglobin die Niere vor Schäden. Haptoglobin 2-2 und 2-1 zeigen aufgrund unterschiedlicher Polymerisierung differentes Verhalten sowohl bei der Sedimentation in der Ultrazentrifuge als auch in der Stärkegel - Elektrophorese. Beim Hp 2-1 kommen am häufigsten

Dimere vor. Man nimmt deshalb ein durchschnittliches Molekulargewicht von 220 000 für das Hp 2-1 an. Die Polymere des Hp 2-1 und Hp 2-2 sind stabil und können mehr als ein Molekül Hämoglobin binden. Die größten Polymere werden beim Hp 2-2 beobachtet. Sein Molekulargewicht wird als Durchschnittswert mit 400 000 angegeben. Man kann sich unter Hp 2-2 und Hp 2-1 Gemische von Polymeren unterschiedlichen Polymerisationsgrades vorstellen, wobei beim Hp 2-2 die größten Polymere vorliegen. Je größer das Polymer,um so mehr Hämoglobinmoleküle können von ihm gebunden werden. Haptoglobin bindet sowohl Hämoglobin A als auch F gleich gut. Hämoglobin H wird jedoch wegen fehlender α - Ketten nicht gebunden. Haptoglobin reagiert stöchiometrisch mit Hämoglobin zu einem irreversiblen Komplex. Die Affinität des Haptoglobin zu Hämoglobin ist so groß, daß kein freies Hämoglobin vorkommt bis das gesamte Haptoglobin mit Hämoglobin abgesättigt ist. Haptoglobin bindet den Globin - Teil des Hämoglobin, jedoch sind die Bindungen und Bindungsorte derzeit noch unbekannt. Der Haptoglobin - Hämoglobin - Komplex wandert in der Serum - Elektrophorese in der β- Fraktion. Haptoglobin bindet kein Myoglobin. Normalerweise liegen etwa 0,4 mg Hämoglobin/ 100 ml Plasma an Haptoglobin gebunden vor. Mathies (120) glaubt, daß einmal gebundenes Haptoglobin nicht wieder im Kreislauf erscheint sondern im RES (besonders in der Leber) innerhalb von Stunden abgebaut wird. Nach seinen Untersuchungen beträgt die stündliche Eliminationsrate des Haptoglobin - Hämoglobin - Komplexes 0,3-0,8 g. Pintera (144) gibt an, daß unter Normalbedingungen ungefähr 50% des Haptoglobin als Haptoglobin - Hämoglobin - Komplex katabolisiert wird. Mathies (120) diskutiert als Bindungsarten des Komplexes: Bindungen zwischen Aminogruppen des Hämoglobin und Karboxylgruppen des Haptoglobin, Ionenbindungen zwischen sauren Gruppen des Haptoglobin und basischen Gruppen des Hämoglobin, elektrostatische und van der Waal'sche Kräfte zwischen sich gut aneinanderlagernden Oberflächen, weiterhin Bindungsreaktionen von Kohlehydraten des Haptoglobin. Ab einer Hämoglobin - Konzentration von 80-140 mg/ 100 ml Plasma erscheint Hämoglobin

im Urin. Bei diesen Konzentrationen reicht die Bindungskapazität des Haptoglobin als auch die tubuläre Rückresorption des Hämoglobin nicht mehr aus. Pintera (144) konnte feststellen, daß die Verteilung des Haptoglobin zwischen Intravaskulär- und Extravaskulärraum typenabhängig ist. Das Hp 1-1 ist etwa gleich verteilt auf beide Kompartimente. Beim Hp 2-2 dagegen ist der extravaskuläre Anteil bedeutend geringer. Bacchus (16) stellte erhöhte Haptoglobin - Spiegel häufiger aufgrund erhöhter Synthese als durch verminderten Abbau fest. Der Katabolismus findet seinen Angaben nach in der Leber, Milz und Knochenmark statt. Wada (195) konnte eine Hp - Synthese außer in der Leber zu einem geringen Teil in der Milz, in den Lymphknoten und im Thymus nachweisen. Noyes (135) gibt die tägliche Hp - Syntheserate mit 30-50% der intravaskulären Hp - Menge an. Nach Mathies (120) ist die tägliche Haptoglobin - Synthese 2-3 mal höher als für die normal anfallende Hämoglobin - Menge erforderlich ist. Der individuelle Hp - Spiegel ist relativ konstant, jedoch bestehen deutliche interindividuelle Schwankungen. Etwa 0,8 g Hämoglobin werden täglich in den Gefäßraum abgegeben. Putnam (148) stellte durch Untersuchungen fest, daß wenn die gesamte Hp - Menge durch Bindung an Hämoglobin abgesättigt ist, und sich innerhalb von 6-12 Std. aus dem Kreislauf entfernt, es ca 5-7 Tage dauert, bis die Ausgangskonzentration wieder erreicht ist. Der Hp - Spiegel soll seiner Meinung nach überwiegend durch die Menge extrakorpuskulären Hämoglobins im Blut bestimmt werden. Schultze (172) nimmt eine biologische Halbwertszeit von 3,5-4 Tagen an. Männer besitzen mehr Gesamt - Haptoglobin als Frauen. Nyman (136) konnte ein Zyklusverhalten des Haptoglobin bei Frauen feststellen, mit einem Anstieg in der Menstruationsphase und einem Abfall während der Ovulation. Jayle (99) gibt an, daß der Hämoglobin - Abbau annähernd konstant bei 400 mg/ Std. liegt. Der Haptoglobin - Abbau ist bei hämolytischen Erkrankungen erhöht. Freeman (62) gibt einen verminderten Haptoglobin - Spiegel bei herabgesetzter Erythrozyten - Lebensdauer an. Die Haptoglobin - Synthese soll seinen Untersuchungen zufolge den Katabolismus des Hp steuern und

nicht umgekehrt. Eine geringe Haptoglobin - Konzentration sowie freies Hämoglobin sollen keinen Einfluß auf die Hp - Synthese haben. Der Hämoglobin - Abbau soll nicht mit dem Haptoglobin - Abbau gekoppelt sein. Freeman (63) wies eine deutlich erhöhte biologische Halbwertszeit des Haptoglobin bei erhöhten Serum - Konzentrationen nach. So stellte Freeman (65) fest, daß der Anstieg von T 1/2 bei Erhöhung des Haptoglobin - Spiegels deutlicher als beim Transferrin ausfällt. Dies läßt auf eine annähernde Konstanz des Haptoglobin - Katabolismus schließen, unabhängig von dessen Serum - Konzentration. Hitzig (85) gibt die Halbwertszeit des Haptoglobin - Hämoglobin - Komplexes im Blut mit 9 Min. an. Nach Nach seinen Untersuchungen besteht derzeit Ungewißheit darüber, ob der Komplex von den Kupffer'schen Sternzellen oder den Hepatozyten in der Leber katabolisiert wird. Haptoglobin gilt als wichtigstes Protein der akuten Phase. Bei Entzündungen kann Haptoglobin auf das 10 Fache der normalen Konzentration ansteigen. Ohara (140) führt die plötzliche Erhöhung des Serumspiegels auf eine Freisetzung von extravaskulärem Depot - Haptoglobin zurück. Polonovski (146) stellte allgemein bei Karzinomen erhöhte Haptoglobin - Werte fest, wenn Infiltrationen der Lunge oder des Skelettsystems vorlagen. Mathies (121) konnte durch im. Injektion von Hyaluronidase eine dosisabhängige Erhöhung des Haptoglobin - Spiegels feststellen. Er führt diese Erhöhung auf eine Freisetzung von Haptoglobin aus dem kollagenen Bindegewebe aufgrund von Depolymerisationsvorgängen zurück. Murray (131) vermutet ein Haptoglobin - Depot in der Leber, welches bei akuten Prozessen freigesetzt wird. Die Ursachen von Ahaptoglobinämien sind sehr vielfältig. In Europa liegt ihre Häufigkeit unter 1%. Bei Neugeborenen liegt bis zum 3. Lebensmonat physiologisch eine Ahaptoglobinämie vor. Jayle (99) konnte einen annähernd linearen Anstieg des Haptoglobin mit zunehmendem Alter feststellen. In niedrigen Konzentrationen kommt Haptoglobin in vielen extravaskulären Flüssigkeiten vor wie Zerebrospinalflüssigkeit, Galle, Lymphe, Synovial - Flüssigkeit, Mundspeichel, Magensaft, Samenflüssig-

keit und Milch. Bacchus (16) führt Stress als Ursache erhöhten Haptoglobin - Spiegels an. Kindler (105) erklärt die erhöhten Serum - Haptoglobin - Werte bei Karzinomen, außer Intestinaltrakt, durch vermehrte Bildung bei verzögertem Abbau im RES. Ohara (140) konnte feststellen, daß der Haptoglobin - Abbau bei Karzinomen vermindert ist. Erhöhte Haptoglobin - Werte finden sich weiterhin bei akuten und chronischen Infektionen und Entzündungen, Bindegewebserkrankungen, Neoplasien, biliärer Obstruktion, Glomerulonephritis, Pyelonephritis, ulzerative Colitis, arterielle Erkrankungen, akutes rheumatisches Fieber, Myokardinfarkt, bei Verletzungen und nach Operationen. Pathologische Erhöhungen kommen also bei Erkrankungen mit Gewebsumbau vor (traumatische, degenerative, mikrobielle, neoplastische Ätiologie). Verminderte Werte finden wir vorwiegend bei hämolytischen Syndromen, schweren Leberparenchym - Schäden. Bei hämolytischen Erkrankungen können sogenannte sekundäre Hypo- bezw. Ahaptoglobinämien entstehen. Eine hohe diagnostische Bedeutung hat Haptoglobin in Verbindung mit α_1 - saurem Glykoprotein für die frühzeitige Erkennung einer Herzinfarkt - Gefährdung. Bei der Lymphogranulomatose gilt der Haptoglobin - Spiegel und dessen zeitliche Änderung als Index für die Erkrankung mit einem Anstieg bei Aktivierung und einem Abfall in der Remission. Hitzig (85) betrachtet Haptoglobin aufgrund des Polymorphismus als bedeutenden genetischen Marker (forensische Medizin).

D Immunglobuline

Jedes Immunglobulinmolekül besteht aus 2 schweren (H) und 2 leichten (L) Ketten. Die L - Kette setzt sich aus 2 Polypeptid - Untereinheiten zusammen, von denen jede Untereinheit aus etwa 107 Aminosäuren aufgebaut ist. Die H - Kette besteht aus 4 Untereinheiten. 2 Disulfidbrücken ermöglichen die Aneinanderlagerung der beiden H - Ketten. Jede H - und L - Kette besitzt eine Untereinheit, die eine variable Aminosäuresequenz aufweist. Die Aneinanderlagerung von H - und L - Kette, ebenfalls durch eine Disulfidbrücke ermöglicht, ist derart, daß beide variable Untereinheiten der Ketten nebeneinander liegen und als spezifische Bindungsstelle des Antikörpers Antigene binden können. Dieser N - terminale und variable Abschnitt des Moleküls wird Fab - Stück genannt. Aufgrund der variierenden Aminosäuresequenz dieses Abschnittes kann die Bindungsstelle für das Antigen passend hergerichtet werden. Jedes Immunglobulinmolekül besitzt 2 derartige spezifische Bindungsstellen für Antigene. Das andere, C - terminale Ende der beiden H - Ketten bildet das in der Aminosäuresequenz konstante Fc - Stück, welches Komplement binden kann. Das Modell des Immunglobulinmoleküls gleicht einer Gabel mit 4 Zinken, welche die Fähigkeit zur Anspießung verschiedener Antigene besitzen. Die 4 Zinken bilden einen Winkel mit einer Öffnung, die ein Auffangen der Antigene ermöglicht. Die Winkelspitze wird auch als Angelpunkt bezeichnet. Je nach gebundenem Antigen oder auch durch Polymerisierung der einzelnen Immunglobulinmoleküle ändert sich dieser Winkel. Man kennt heute 5 Immunglobulin - Klassen, die sich in der Molekülstruktur und in ihrer Aminosäuresequenz unterscheiden. Wegen geringerer Unterschiede innerhalb der einzelnen Klassen hat man Subklassen gebildet. Zur Zeit gibt es 4 IgG-, 3 IgA- und 3 IgM - Subklassen. Sie weisen Unterschiede in der Primärstruktur der H - Ketten als auch in ihrer Verbindung zu den L - Ketten auf. Unterschiede in der H - Kette werden mit $\gamma, \mu, \alpha, \delta$ und ε bezeichnet, während solche bei den L - Ketten mit $\varkappa$ und λ signifiziert werden. Es gibt

3 κ und 5 λ - Subtypen. Sowohl die beiden H - Ketten als auch die beiden L - Ketten eines Moleküls sind identisch. Sie werden in der gleichen Zelle synthetisiert und intrazellulär zusammengefügt. Balancestörungen der Kettensynthese können zu einem Überschuß von freien H- oder L - Ketten führen. Die Synthese der Immunglobuline wird nach Hitzig (85) durch Antigene angetrieben und durch Rückkopplung gebremst. Er teilt die Differenzierung von der Knochenmark - Stammzelle bis zur voll ausgereiften Plasmazelle in 5 Differenzierungsstufen ein, wobei auf jeder Stufe durch homoplastische Teilung eine Vergrößerung der Population gleichartiger Zellen möglich ist. Schultze (170) gibt für die γ- Globulin - Fraktion einen Kohlehydrat - Anteil von 3% an, wobei Acetyl - Hexosamin 42,7% dieser Fraktion ausmacht. Die Kohlehydratkomponente soll die beiden H - Ketten verbinden. Die Heterogenität der Immunglobuline ist nach Gitlin(72) überwiegend genetisch determiniert und nur zu einem geringeren Teil durch deren Funktion als spezifischer Antikörper bedingt. Sie soll so ausgeprägt sein, daß 2 Immunglobulinmoleküle, die spezifisch mit dem gleichen Hapten oder Antigen reagieren können und der gleichen Klasse, Subklasse und Gruppe zugehören, nicht die gleiche Primärstruktur besitzen sollen. Er nimmt die Synthese der Immunglobuline in den Plasmazellen, in lymphoiden Zellen und zu einem geringen Teil in Lymphozyten an. Eine Zelle produziert nach seinen Angaben immer die gleiche Klasse und Subklasse von Immunglobulinen, jedoch kann die Primärstruktur variieren. Mit Fluoreszenz - Antikörpern läßt sich nachweisen, daß etwa 20% der peripheren Blut - Lymphozyten auf ihrer Membran - Oberfläche Immunglobuline, und zwar vorwiegend IgM - Moleküle tragen. Die Funktion dieser Lymphozyten sieht Gitlin (72) in der Identifikation spezifischer Antigene und daraus resultierender Stimulation der Lymphozyten - Proliferation und - Differenzierung sowie in der Antikörper - Produktion. Die Immunglobulin - Synthese ist nach seiner Meinung genetisch determiniert und der größte Teil von Fällen mit Agammaglobulinämie wird seinen Untersuchungen zufolge vererbt. Gitlin (71) konnte nachweisen, daß die Synthese jeder

einzelnen Immunglobulin - Klasse unabhängig von der anderer Klassen ist. Waldmann (200) konnte an Patienten mit Antikörpermangel zeigen, daß T - Zellen einen Einfluß auf die Reifung von B - Zellen zu Plasmazellen ausüben, und sich somit dieser Einfluß auf die Antikörper - Produktion erstreckt. Ebenso wies er nach, daß ein Teil der Immunglobuline katabolisiert wird ohne je in den Kreislauf gelangt zu sein. Er konnte feststellen, daß die Antikörpersynthese mit der Zahl von Plasmazellen in allen Körperregionen einschließlich Lymphknoten und Milz positiv korreliert. Nach Waldmann (198) wird die Immunglobulin - Synthese bestimmt durch die Natur und Anzahl der antigenen Stimuli, das Alter, die genetische Veranlagung des Menschen und durch den funktionellen Zustand der zentral lymphatischen Organe. Andersen (7)stellte fest, daß die Antikörper - Produktion durch Bestrahlung, Kortikoide und Cyclophosphamid gehemmt wird. Seinen Angaben zufolge sind die Orte des Immunglobulin - Abbaus noch weitgehend unbekannt. Nach Waldmann (200) sollen 0-15% des Serum - IgA,-IgG und -IgM über die Niere abgebaut werden. Er ordnet dem RES, besonders der Leber, eine bedeutende Rolle im Abbau der Immunglobuline zu. Umstritten ist derzeit die Menge von Immunglobulinen, die im Gastrointestinaltrakt abgebaut wird. Die Latenzzeit nach Erst - Antigenkontakt beträgt 4-10 Tage. Zuerst steigt der IgM - Spiegel und verzögert der IgG - Spiegel im Serum an. Bei einer Zweit - Infektion steigt sogleich der IgG - Spiegel im Serum (immunologisches Gedächtnis des IgG). Die Immunglobulin - Spiegel im Serum schwanken interindividuell sehr, individuell sind sie jedoch relativ konstant über den gesamten Lebensabschnitt. Dostalova (52) konnte nachweisen, daß der Immunglobulin - Spiegel in Abhängigkeit vom Ort der Tumormetastasen variiert. Im Finalstadium eines Tumorleidens fällt allgemein der Serumspiegel bei den Immunglobulinen. Eine Hypogammaglobulinämie kommt vor: bei gastrointestinalem Proteinverlust, bei L - Kettenverlust über die Niere (L - Ketten werden normalerweise glomerulär filtriert und im proximalen Tubulus resorbiert), bei Verlust von gastrointestinaler Lymphe

(lymphatische Fisteln), bei Ödemen, bei malignen Erkrankungen des RES, bei Patienten mit Hypo- und Paraproteinämien, gehäuft bei lymphatischer Leukämie. Eine Hypergammaglobulinämie kommt vor: bei Leberzirrhose, Kollagenkrankheiten, chronischen Infektionen, multiplem Myelom und bei Makroglobulinämie.

1. IgA

Das IgA - Molekül liegt als Dimer vor. Durch eine Polypeptid - Kette wird es als Dimer zusammengehalten. Das IgA - Monomer hat ein Molekulargewicht von 170 000. Etwa 16% aller Immunglobuline gehören der IgA - Fraktion an. Müller (129) sieht im IgA die empfindlichste γ- Globulin - Komponente mit den größten Konzentrationsschwankungen im Blut. IgA wird vor allem in der submukösen Region aller Schleimhäute gebildet. Nach Hitzig (85) wird überschüssiges IgA von den Mukosazellen in den Blutstrom abgegeben, jedoch kann kein IgA aus dem Kreislauf an die Epitheloberfläche der Mukosazellen gelangen. Das sekretorische IgA unterscheidet sich vom Serum - IgA durch eine zusätzliche Polypeptid - Komponente, die in der Epithelzelle gebildet wird und sich an das Dimer anheftet. Es bildet einen wirksamen Schutz für die Schleimhaut - Oberflächen. Die IgA - Synthese beginnt mit der 2.-3. Lebenswoche, und sie ist ausgereift mit 12 Jahren. Buckley (42) konnte zeigen, daß die IgA - Werte bei Männern zwischen dem 30.-70. Lebensjahr höher liegen als bei Frauen. Er registrierte einen IgA - Anstieg im Blut bis zum 30. Lebensjahr. Dieser Blutspiegel wurde dann bis ins hohe Lebensalter gehalten.

Solomon (184) gibt die biologische Halbwertszeit mit 5-6,5 Tagen an, bei einer IgA - Synthese von 30 mg/ Kg Körpergew./ Tag. Der gesamte IgA - Pool im Körper soll 228 mg/ Kg Körpergew. betragen. 40% des Körperpools sollen sich im Blutkreislauf befinden. Den täglichen Abbau gibt er mit 10% des Körperpools an. Andersen (7) gibt den täglichen IgA - Abbau mit 0,7 g an. Waldmann(197) konnte feststellen, daß der IgA - Abbau über weite Konzentrationsbereiche konstant bleibt. Nach Mc Kelvey (122) ist der Abbau von IgA unabhängig von dessen Serumspiegel. Gitlin (72) konnte zeigen, daß bei isoliertem IgA- bezw. IgM - Mangel nicht so häufig bakterielle Infektionen vorkommen, wie dies bei IgG - Mangel der Fall ist. Sind aber IgA und IgM gleichzeitig vermindert, so treten bakterielle Infektionen gehäuft auf. Zeromsky (207) konnte eine positive Korrelation zwischen IgA - Serumspiegel und Lungenerkrankungen feststellen. Bei Knochenmetastasen eines malignen Tumors soll nach Dostalova (52) der IgA - Serumspiegel höher sein als bei Lebermetastasen, und hier wiederum liegt die IgA - Serumkonzentration höher als bei Lungenmetastasen. Der IgA - Spiegel im Blut sinkt stärker als alle anderen Immunglobuline nach Strahlenbelastung. Beim nephrotischen Syndrom wird IgA über die Niere ausgeschieden.

2. IgG

Etwa 75% aller Immunglobuline im menschlichen Organismus gehören der IgG - Klasse an. Das IgG - Molekül liegt in monomerer Form vor. Das Molekulargewicht liegt bei 160 000. Es werden 4 IgG - Subklassen unterschieden, von denen 1 eine beträchtlich kürzere Lebensdauer besitzt als die übrigen 3 Subklassen. Die Subklassen lassen sich wiederum in Gm - Gruppen unterteilen. IgG besitzt eine ausgeprägte Fähigkeit zu anamnestischen Immunreaktionen, die während des gesamten Lebens anhalten. Die Antikörperspezifität des IgG ist höher als die des IgM. Von allen Serumproteinen besitzt IgG die längste Lebensdauer. Die IgG - Synthese beginnt in der 4.-6. Lebenswoche, sie ist ausgereift mit 8 Jahren. Buckley (42) konnte feststellen, daß keine erwähnenswerte Geschlechtsdifferenz des IgG - Serumspiegels vorkommt. Der Anstieg erfolgt bis zum 30. Lebensjahr, danach beginnt ein kontinuierlicher Abfall bis ins hohe Lebensalter. Nach Hitzig (85) tritt das IgG - Molekül als Spät - Antikörper im weiteren Verlauf der Immunisierung an die Stelle des IgM. Gitlin (72) konnte nachweisen, daß die IgG - Synthese im Alter von 4-12 Wochen im Gleichgewicht mit dem Abbau steht, und daß sie im Erwachsenenalter etwa doppelt so hoch ist wie die IgA - Synthese und das 5 Fache der IgM - Synthese beträgt. Nach seinen Untersuchungen liegen 60% des IgG im Blut als IgG_1 und etwa 30% als IgG_2 vor. Andersen (7) gibt den Syntheseort des IgG in der Milz, im Knochenmark, in der Lunge und in den Lymphknoten an. Tomasi (192) konnte feststellen, daß im Gastrointestinaltrakt IgA-, IgG- und IgM - synthetisierende Plasmazellen vorkommen. Dabei sind IgA - synthetisierende Zellen am häufigsten, vor IgG- und IgM - synthetisierenden Zellen. Nach Waldmann (200) beträgt der gesamte IgG - Pool 1060 mg/ Kg Körpergew. Den intravaskulären IgG - Pool gibt er mit 510 mg/ Kg Körpergew. an, etwa 48% des Gesamt - Pools. Er konnte einen hemmenden Einfluß von IgG - Antikörpern auf die IgG- und IgM - Synthese feststellen. Mit ansteigender IgG - Konzentration vermindert sich in entsprechender Weise

die Synthese von IgG und IgM. Waldmann (197) gibt eine biologische Halbwertszeit für IgG von 23 Tagen an, bei einer täglichen Synthese von 33 mg/ Kg Körpergew. Der tägliche Abbau soll 6,7% des intravaskulären Pools betragen. Freeman (65) gibt eine lineare Beziehung zwischen IgG - Serumspiegel und Anteil des intravaskulären IgG, welches täglich abgebaut wird, an. Er konnte bei Patienten mit sehr niedrigem IgG - Spiegel eine T 1/2 von 70 Tagen feststellen. Nach Waldmann (200) wird der IgG - Abbau von dessen Serumkonzentration derart beeinflußt, daß mit steigendem Serumspiegel der Abbau von IgG so deutlich zunimmt, daß T 1/2 sich verkürzt. Ein gleichartiges Verhalten konnte er auch in umgekehrter Richtung feststellen. Durch Infusion von IgG bei Patienten mit niedrigem IgG - Spiegel verkürzte er die biologische Halbwertszeit gegenüber dem Ausgangswert. Er vermutet einen über den gesamten Körper sich erstreckenden Katabolismus der Immunglobuline. Andere Immunglobuline oder Albumin sollen keinen Einfluß auf den Abbau von IgG ausüben. Andersen (7) gibt den täglichen Abbau von IgG mit 2 g an. Er glaubt, daß der IgG - Abbau über den Gastrointestinaltrakt erfolgt. Soons (186) vermutet einen IgG - Abbau durch die Plasmazellen. Askonas (10) entdeckte in der Lunge einen Abbau von IgG. Nach Ahlinder (1) sollen IgG - Verluste nicht dessen Synthese stimulieren. Solomon (185) stellte fest, daß das Verteilungsverhältnis von IgG zwischen Intra- und Extravaskulärraum gleich bleibt, trotz sich verändernder Serumkonzentration. Dostalova (52) fand einen signifikanten Anstieg des IgG beim Mamma - Ca, wenn Lymphknotenmetastasen auftraten. Nach seinen Untersuchungen binden sich IgG - Moleküle an Oberflächenantigene des Primärtumors und der Metastasen. Es entstehen Immunkomplexe, welche die zytotoxische Reaktion von immunkompetenten Zellen mit den Tumorzellen verhindern, und so den Organismus gegenüber den Tumorzellen wehrlos machen. Zeromsky (207) stellte wie beim IgA auch beim IgG eine positive Korrelation zwischen IgG - Serumspiegel und Lungenerkrankungen fest. Solomon (185) registrierte bei Fieber eine Verkürzung der biologischen Halbwertszeit des IgG. Bei chronisch entzünd-

lichen Erkrankungen (rheumatoide Arthritis, chronische Hepatitis) liegt entsprechend der Ausprägung der Erkrankung ein erhöhter IgG - Umsatz mit erhöhter Synthese als auch erhöhtem Abbau vor. Beim nephrotischen Syndrom wird IgG über die Niere ausgeschieden.

3. IgM

Das IgM - Molekül besteht aus 5 gleichartigen Einheiten, die im Bereich der Fc - Stücke sternartig aneinander gelagert, und durch eine verbindende Polypeptid - Kette zusammengehalten werden. Das IgM hat ein Molekulargewicht von 900 000. Die IgM - Synthese beginnt etwa in der 1. Lebenswoche, die Synthese ist ausgereift mit 1-2 Jahren. Buckley (42) stellte eine Geschlechtsdifferenz von IgM - Spiegeln zwischen dem 1.-55. Lebensjahr fest. Das weibliche Geschlecht zeigt hierbei höhere Serumspiegel. Die IgM - Werte steigen bis zum 35. Lebensjahr, danach fallen sie bis etwa zum 55. Lebensjahr, und dieser Serumspiegel bleibt bis ins hohe Lebensalter unverändert. Butterworth (45) stellte fest, daß während des gesamten Lebens der IgM - Spiegel beim weiblichen Geschlecht durchschnittlich 20 mg% höher liegt als beim männlichen Geschlecht. Waldmann (200) gibt eine biologische Halbwertszeit für IgM von 5,6 Tagen an, bei einer täglichen Synthese von 6,9 mg/ Kg Körpergew. 76% des Körperpools befinden sich nach seinen Untersuchungen

intravaskulär. Vom intravaskulären Pool werden täglich 15-18% abgebaut. Den gesamten IgM - Pool gibt er mit 49 mg/ Kg Körpergew. an. Andersen (7) stellte einen täglichen IgM - Abbau von 0,1-0,3 g fest. Nach Waldmann (197) bleibt der IgM - Abbau über weite Konzentrationsbereiche konstant. Er konnte keinen Zusammenhang zwischen Serumkonzentration und IgM - Abbau feststellen. Barth (20) glaubt, daß der IgM - Spiegel mehr durch die Synthese als durch den Abbau reguliert wird. Nach Hitzig (85) setzt die IgM - Synthese 5-7 Tage nach dem Antigenstimulus ein, und sie erlischt nach 3-4 Wochen. Lawkowicz (114) konnte bei gesunden Personen, die aufgrund eines Traumas splenektomiert wurden, einen signifikanten IgM - Abfall verzeichnen. Dostalova (52) stellte bei Knochenmetastasen höhere IgM - Werte fest als bei Lungenmetastasen, und hier war der Serumspiegel wiederum höher als bei Lebermetastasen. Nach seinen Untersuchungen üben IgM - Moleküle einen hemmenden Einfluß auf das Tumorwachstum aus. Im Verlaufe einer Tumorerkrankung ist ein IgM - Abfall als prognostisch ungünstig, und ein IgM - Anstieg als günstig zu bewerten. Bei Makroglobulinämie wurden gegenüber dem Normwert 100 fach erhöhte Werte gefunden.

III. METHODIK

A Vorbemerkung

Die im Rahmen dieser Dissertation angewandte Untersuchungsmethode ermöglicht eine Aussage über die Serumkonzentration von α_1- saurem Glykoprotein, Transferrin, Haptoglobin 1-1, 2-1, 2-2, IgA, IgG und IgM zum Zeitpunkt der Probenahme. Da nun bei den genannten Proteinen ein Konzentrationsgefälle zum Extrazellulärraum durch die Permeabilitätseigenschaften der Gefäßmembran aufrechterhalten wird, so kann sich bei Änderung der Gefäßpermeabilität die intravasale Proteinkonzentration über 2 Wege ändern.

1) Durch Ausstrom von Proteinen aus der Gefäßbahn
2) Durch Ausstrom von Plasmawasser aus der Gefäßbahn

Obwohl im menschlichen Organismus Beides gleichzeitig abläuft, so können schnell und kurzfristig wirkende Einflüsse auf die Flüssigkeitsverteilung zwischen Intra- und Extravaskulärraum in deutlich höherem Maße einen Ausstrom von Plasmawasser aus der Gefäßbahn bewirken. In diesem Falle erhöht sich die intravasale Proteinkonzentration, obwohl sich die Proteinmenge in der Blutbahn nur unwesentlich oder gar nicht geändert hat. Je höher das Molekulargewicht eines Proteins ist, um so eher unterliegt es solchen Konzentrationsänderungen. Langsame, kontinuierliche Flüssigkeitsverschiebungen aus oder in den Intravasalraum bewirken keine oder nur geringe Veränderungen der intravasalen Proteinkonzentration. Rick (152) gibt an, daß die intravasale Proteinkonzentration bei einem stehenden Patienten bis zu 10% höher sein kann, als würde dieser liegen. Häufiges Erbrechen, Diarrhoe, Lageänderungen von der Horizontalen in die Vertikale (besonders bei Herzinsuffizienten), venöse Stauungen aufgrund unterschiedlichster Ätiologie, Einflüsse von Pharmaka (Morphin, Thiopental, Angiotensin II, Ganglienblocker, antiadrenergische Substanzen, Adrenalin, Diuretika, Norepinephrin, Cyclopropan, Diäthyläther, Arterenol) größere Änderungen der Umgebungs - Temperatur,sowie Niere, Leber und Nebenniere als Volumenregulatoren können Änderungen der intravasalen Proteinkonzentration herbeiführen, ohne

daß der absolute intravasale Proteingehalt sich geändert hat oder daß er sich in einem Maße ändert, welches in keiner Relation zur Änderung der gemessenen Proteinkonzentration steht. Aus den gleichen Gründen ist es möglich, daß geringere Proteinkonzentrationsänderungen angezeigt werden, als es der tatsächlichen Änderung des intravasalen Proteingehaltes entspricht. Es kann also je nach exogenen und endogenen Einflüssen ein Anstieg oder ein Abfall der intravaskulären Proteinkonzentration angezeigt werden, obwohl die gesamte intravasale Proteinmenge sich gar nicht oder nur gering geändert hat. Je nach Kombination der Einflüsse und der Konstitution des Patienten variiert diese Diskrepanz. Für den Untersucher gilt es, alle Einflüsse vom Patienten fernzuhalten, welche die Methode der intravasalen Proteinkonzentrations - Bestimmung hinsichtlich ihrer Aussagekraft zum Verhalten der intravasalen Proteinmenge schwächen. Setzen wir voraus, daß aufgrund sorgfältiger Probenahme die Konzentrationswerte das Verhalten der intravaskulären Proteinmenge wiederspiegeln, so habe ich eine Kontrolle über das quantitative Verhalten von Proteinen in einem Flüssigkeitskompartiment, das nur 1/4 des Raumes einnimmt, in dem sich die zu untersuchenden Proteine aufhalten. Für den Kliniker ist es nun wichtig, aus dem Verhalten der intravaskulären Proteinkonzentration Rückschlüsse auf das Verhalten des Körperpools, als Resultante zwischen Synthese und Abbau, treffen zu können. Dies ist jedoch bei den einzelnen Proteinen nur mit unterschiedlicher Wertigkeit möglich. Da 76% des IgM intravaskulär vorkommen, läßt sich leicht das Verhalten des Körperpools beurteilen. Schwieriger wird es bei Proteinen mit relativ niedrigem Molekulargewicht und somit niedrigem intravaskulärem Anteil am Körperpool, besonders, wenn diese Proteine größere extravaskuläre Depots besitzen. Bei ihnen ist die Aussagekraft eines intravaskulären Konzentrationswertes vermindert. Inwieweit Veränderungen des an den Tumor bezw. dessen Metastasen angrenzenden Gewebes oder allgemein nicht - tumoröse Gewebsveränderungen Einfluß auf die Proteinkonzentration nehmen, wird in der Untersuchung nicht berücksichtigt. Lediglich das, was

der Histologe als Tumorgewebe diagnostiziert, soll in dieser Untersuchung berücksichtigt werden. In vielen Gewebsexzisionen fanden sich fließende Übergänge zur tumorösen Entartung hin. Es kann durchaus sein, daß der quantitative metabolische und immunologische Einfluß auf die zu untersuchenden Proteine von solchen Gewebszellen größer ist als der des Primärtumors bezw. dessen Metastasen.

B Untersuchungsmethode

Die Bestimmung der Proteinkonzentration wurde durchgeführt mit der radialen Immundiffusion nach Mancini (119). Ich benutzte hierfür die Partigen - Platten der Behring - Werke in Marburg/ Lahn. Bei dieser Methode diffundieren die im Serum gelösten Antigen - Moleküle (Proteine) radial von einem zylinderförmigen Startloch in eine gleichmäßig dicke, das homologe Antiserum enthaltende Agargelschicht unter Ausbildung eines Präzipitatzylinders. Die kreisförmige Grundfläche dieses Zylinders ist nach beendeter Diffusion (Endpunkt - Diffusion) direkt proportional der Menge des Antigens, bei vorgegebener Antiserumkonzentration im Reaktionsgel. Mittels standardisierter Human - Antigen - Präparate mit definierter Antigen - Konzentration wird eine Bezugskurve zur Ermittlung der Antigen - Konzentration im Serum erstellt, die für das jeweils verwendete Antiserum im Agargel gültig ist. Der Hersteller gibt die Kon-

zentration des Antigens im Standard - Human - Serum mit einer Genauigkeit von ±8% an. Daher muß bei Untersuchungen mit mehreren Standard - Human - Serum - Chargen eine Variation der Konzentrationswerte von 16% und eine Abweichung des einzelnen Wertes vom „wahren" Konzentrationswert bis zu 8% in beide Richtungen einkalkuliert werden. Da es sich um eine Endpunkt - Diffusion handelt, habe ich die Präzipitat - Durchmesser nach 80 Std. Diffusionszeit abgelesen. Das in der Agargelschicht enthaltene spezifische Antiserum (Antikörper gegen das zu bestimmende Protein) stammt vom Kaninchen, da dies eine optimale Präzipitationsreaktion zeigt. Die einzelnen Serumproben wurden entsprechend verdünnt, wenn der Präzipitat - Durchmesser größer war als der vom Hersteller angegebene Meßbereich. Nach Auskunft des Herstellers wird mit dieser Methode die intravasale Gesamtproteinkonzentration auch beim Transferrin und den 3 Haptoglobin - Typen bestimmt. Nach Hitzig (85) ist es schwierig, bei der Bestimmung der Immunglobuline mittels radialer Immundiffusion genaue Konzentrationswerte zu ermitteln. Nach seinen Beobachtungen haben die Immunglobulinmoleküle unterschiedliche Molekulargewichte und Molekülgröße aufgrund ihrer Eigenschaft zu polymerisieren. Die Ergebnisse werden dadurch verfälscht. Weil Hp 2-2 und 2-1 gegenüber Hp 1-1 langsamer diffundieren, müssen ihre in vorig aufgeführter Weise ermittelten Werte mit entsprechenden Korrekturfaktoren multipliziert werden. Aus diesem Grund mußte jeder Untersuchungsprobe ein Hp - Typ zugeordnet werden. Die Bestimmung der einzelnen Hp - Typen erfolgte in Anlehnung an die Originalmethode von Smithies (180) mit der Stärkegel - Elektrophorese im Institut für Gerichtliche Medizin der Universität Düsseldorf. Prokop (147) gibt an, daß die Bestimmung der Hp - Typen mit der Stärkegel - Elektrophorese ab einer Serumkonzentration von 40 mg% problematisch wird, und unter 15 mg% ist eine Darstellung nicht mehr möglich.

IV. U N T E R S U C H U N G S G U T.

A Erläuterung

Um der Fragestellung dieser Dissertation gerecht zu werden, war es notwendig, das Untersuchungsgut in hierfür geeignete Gruppen zu unterteilen. Die Einteilung hinsichtlich der histologischen Fragestellung war nicht schwierig, sie war durch die Tumorhistologie vorgegeben. Bei der Stadieneinteilung des histologisch gesicherten Tumors war Folgendes zu beachten:
1) Es durften nicht zu viele, und ebenso nicht zu wenig Gruppen gebildet werden um nicht die Aussagekraft über das proteinchemische Verhalten der einzelnen Gruppen und deren Abstufung gegenüber anderen Gruppen zu vermindern.
2) Die Kriterien für die Bildung jeder einzelnen Gruppe mußten, soweit möglich, metabolische Gesichtspunkte wie Tumorwachstum, Tumorgröße sowie Tumor- und Metastasenlokalisation berücksichtigen.
Nach diesen Kriterien habe ich beim Bronchialkarzinom 4 Tumorstadien gebildet. Bei der Lymphogranulomatose wurde zusätzlich die B - Symptomatik berücksichtigt.Bei Patienten mit Lymphogranulomatose habe ich den zytostatischen Einfluß auf die Serumkonzentration der Proteine untersucht. Hierbei fiel mir auf, daß die verabreichten zytostatischen Zyklen in unterschiedlich zeitlichem Abstand zum Tag der Probenahme standen. In einigen Fällen wurden die Zyklen ohne Unterbrechung verabreicht, in anderen Fällen wurden aus verschiedensten Gründen Therapiepausen eingelegt, die bezüglich ihrer Dauer und hinsichtlich ihres zeitlichen Abstandes zum Zeitpunkt der Probenahme sehr variierten. Um dennoch eine geeignete Darstellung des Einflusses der zytostatischen Therapie bei Lymphogranulomatose auf die Serumkonzentration der verschiedenen Proteine zu ermöglichen, habe ich für jede Untersuchungsprobe einen zytostatischen Behandlungsfaktor erstellt. Hierbei kam es auf das Wichten des Einflusses von Zytostatika auf die Serumkonzentration der Proteine in Abhängigkeit zum zeitlichen Abstand der Probenahme an.

Anzahl der zytostatischen Zyklen im definierten Zeitraum mal Faktor.

Für	den	Zeitraum	2-4	Monate	vor	der	Probenahme	Faktor	1,0
"	"	"	4-6	"	"	"	"	"	0,5
"	"	"	6-8	"	"	"	"	"	0,2

Die nach Multiplizierung mit dem Faktor ermittelten Werte ergeben nach ihrer Addierung den zytostatischen Behandlungsfaktor.

B Bronchialkarzinom

Das Untersuchungsgut habe ich in der Ruhrlandklinik Essen - Heidhausen gewonnen. Die Patienten stammten aus dem Einzugsgebiet der LVA - Rheinprovinz. Insgesamt habe ich 50 Serumproben von 50 Patienten mit diagnostiziertem Bronchialkarzinom untersucht. Das Alter der Patienten lag zwischen dem 38.-74. Lebensjahr, wobei 44 männlichen Geschlechts und 6 weiblichen Geschlechts waren. Nach Verifizierung der Diagnose „Bronchialkarzinom" habe ich diesen Patienten intravenös 10 ml Blut zur Untersuchung entnommen. Die Aufschlüsselung des Untersuchungsgutes nach Tumorart und Metastasen - Typ ist aus Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1

Tumorart	Stadium II	III	IV
Plattenepithel - Ca	8	11	4
kleinzelliges Bronchial - Ca	-	3	14
großzelliges Bronchial - Ca	-	1	6
Adenokarzinom	-	2	1

Kein Patient wies zum Zeitpunkt der Blutentnahme das Stadium I auf. Die Patienten waren vor der Blutentnahme nicht wegen ihres Tumorleidens behandelt worden. Die histologische Diagnose konnte durch Gewebsentnahme bei der Bronchoskopie, Mediastinoskopie, chirurgischen Pleurabiopsie oder durch Nadelpunktion aus verdächtigen Bezirken gestellt werden. Als Grundlage für meine Stadieneinteilung dienten vorwiegend Röntgen-Thoraxaufnahmen, - Schichtaufnahmen, Bronchographie - Bilder, Bronchoskopie-, Mediastinoskopie- und Szintigraphie - Berichte. Nach folgender Stadieneinteilung habe das Untersuchungsgut in 3 Gruppen aufgeteilt.

Stadieneinteilung primärer Bronchialkarzinome

Stadium I	Befall eines Segmentes und/oder eines Segmentbronchus
Stadium II	Befall mehrerer Segmente bis 1 Lappen und/oder eines Lappenbronchus
Stadium III	Befall von höchstens 2 Lappen und/oder 2 Lappenbronchien
Stadium IV	Befall von mehr als 2 Lappen und/oder mehr als 2 Lappenbronchien

Dem Mittellappen entspricht linksseitig die Lingula. Bei zusätzlichem Befall von Lymphknoten oder extrapulmonalen Metastasen erhöht sich das Tumorstadium um I. Isolierter, lokaler Befall der Trachea oder des Hauptbronchus wird als Stadium III eingestuft. Befall von Trachea und Hauptbronchus als Stadium IV. In Zweifelsfällen, insbesonders bei multiplem, pulmonalem Befall oder ausgeprägtem Befall der Pleura viszeralis bezw. parietalis erfolgt die Stadieneinteilung zusätzlich unter dem Gesichtspunkt der metabolischen Aktivität des Malignoms (z.B. schnelles, langsames Wachstum). Die Haptoglobin - Bestimmung konnte ich lediglich an 46 Untersuchungsproben durchführen, da mir zum Zeitpunkt der Hp - Typenbestimmung 4 Proben fehlten. Von den 46 untersuchten Serumproben entfielen auf Hp 2-2 14, Hp 2-1 25 und auf Hp 1-1 7 Proben.

C Lymphogranulomatose

Das Untersuchungsgut wurde in der I. Medizinischen Klinik A der Universität Düsseldorf über einen Zeitraum von 2 Jahren gewonnen. Ich untersuchte 58 Serumproben von 16 Patienten mit Lymphogranulomatose. Das Alter der Patienten lag zwischen dem 15.-64. Lebensjahr, wobei weibliches und männliches Geschlecht zu beiden Anteilen gleich vertreten war. Einem Patienten wurden über einen Zeitraum von 23 Monaten 9 Blutproben für diese Untersuchung entnommen, von einem anderen Patienten wurde nur eine Serumprobe gewonnen. Durchschnittlich stammen von Jedem 3-4 Untersuchungsproben. Die Serumproben

wurden während ambulanter oder stationärer Behandlung des Patienten gewonnen. Entweder gelangten die Patienten im Rahmen der Überweisung von anderen Kliniken, der allgemeinen Aufnahme oder einer Kontrolluntersuchung in die Klinik oder sie kamen von sich aus bei erneuter Aktivierung der Erkrankung (Auftreten einer B - Symptomatik, sichtbares Anschwellen von Lymphknoten, Verschlechterung des Erkrankungszustandes). Bei der Verabreichung zytostatischer Zyklen wurden sie entweder ambulant oder stationär aufgenommen, je nach Zustand des Patienten bezw. Erfordernis einer allgemeinen und speziellen klinischen Untersuchung oder einer stationären Therapie und Überwachung. Dabei erfolgte die Blutentnahme jeweils vor der Durchführung eines zytostatischen Zyklus im Rahmen der Blutbildkontrolle. 14 der 16 Patienten mit Lymphogranulomatose hatten zum Entnahme - Zeitpunkt der letzten Blutprobe eine oder mehrere Bestrahlungsserien mit unterschiedlicher Gesamt - Herddosis von γ- Kobalt - 60 - Strahlen an einer oder mehreren befallenen Körperregionen erhalten. 8 von 58 zur Untersuchung stehenden Serumproben waren im Zeitraum von 1-4 Monaten nach der letzten Bestrahlungsserie entnommen worden. Bei der Auswertung der Ergebnisse wurde ein eventueller Strahleneinfluß auf diese 8 Serumproben nicht berücksichtigt. 8 der 16 Patienten waren bei der letzten Blutentnahme splenektomiert, und 27 von 58 Serumproben wurden von splenektomierten Patienten gewonnen. Hierbei lag der Abstand zwischen Splenektomie und Blutentnahme zwischen 13 Tagen und 20 Monaten. Besonders Patienten mit ausgeprägtem Befall und aktivem Fortschreiten des Erkrankungsprozesses litten gehäuft unter bakteriellen und Pilzinfektionen. Bei einem Patienten, dem 5 Untersuchungsproben entnommen wurden, konnte ein monoklonales Immunglobulin vom IgM - Typ diagnostiziert werden. Seine Immunglobulinwerte habe ich in der Untersuchung nicht verwendet. Die Aufschlüsselung des Untersuchungsgutes nach Tumor - Typ und Tumorstadium ist aus Tabelle 2 ersichtlich.

Tabelle 2

Tumor - Typ	Tumorstadium I	II	III	IIIb	IV	IVb
nodulär sklerosierend	3(1)	1(1)	2(1)	9(3)	-	2(2)
Mischtyp	-	-	6(2)	4(1)	-	11(2)
lymphozytenreich	-	-	-	10(3)	3(1)	1(1)
lymphozytenarm	-	-	-	6(1)	-	-

Die Angaben in Klammern führen die Patientenzahlen auf.

Die diagnostizierten Tumor - Typen habe ich nach der Klassifikation der Rye - Konferenz von 1965 zu 4 Tumor - Typen zusammengefaßt. Die Zuordnung eines Tumorstadiums zu jeder Serumprobe war mir vorgegeben. Sie erfolgte nach der Stadieneinteilung der Lymphogranulomatose auf der Rye - Konferenz von 1965.

Stadieneinteilung der Lymphogranulomatose

Stadium I Befall einer Lymphknotenregion oder von zwei benachbarten Regionen gleichseitig vom Zwerchfell

Stadium II Mehr als zwei oder zwei nicht benachbarte Regionen gleichseitig vom Zwerchfell

Stadium III Befall beiderseits des Zwerchfells, aber beschränkt auf Lymphknoten, Milz und Waldeyer'schen Rachenring

Stadium IV Organbefall

Die B - Symptomatik äußert sich klinisch in:
Hautjucken, erhöhte Temperaturen, Gewichtsverlust,
BSG - Erhöhung.

Unter Berücksichtigung der B - Symptomatik wurden hierbei die 58 Serumproben in 6 Gruppen zusammengefaßt. Diese Stadieneinteilung ist nach therapeutischen Gesichtspunkten hinsichtlich einer operativen, strahlentherapeutischen und zytostatischen Therapie ausgerichtet, und weniger ist die metabolische Aktivität der malignen Systemerkrankung berücksichtigt, die in jedem Fall eine Remission, Konstanz oder eine fortschreitende Aktivität des Krankheitsprozesses als auch die Anzah1 und Größe der betroffenen Lymphknoten berücksichtigen muß. Nachträglich eine solche Stadieneinteilung aufzustellen und anzuwenden, war mir mittels der Angaben in den Kranken - Akten nicht möglich. Hinzugefügt werden muß, daß aufgrund der Tumorlokalisation und -größe sowie des Ausbreitungsmodus einerseits sowie der diagnostischen Möglichkeiten unter Berücksichtigung einer möglichst schonenden Behandlung des Patienten andererseits, ein solch exaktes Staging außerordentlich schwierig, wenn nicht derzeit unmöglich ist. In vielen Fällen gibt es fließende und nicht eindeutig erkennbare Übergänge zwischen Remission, Konstanz und Progression der Erkrankung. 27 Serumproben von 7 Patienten standen unter zytostatischem Einfluß. Sie wurden gewonnen, entweder während zytostatischer Behandlung kurz vor dem nächsten Therapiezyklus oder nach zytostatischer Therapie nach Verabreichung des letzten zytostatischen Zyklus. Die Patienten wurden vorwiegend nach dem Mopp - Schema zytostatisch behandlt. Zeigten hierbei die Krankheitsherde eine Resistenz oder traten Nebenwirkungen auf, so wurde auf das VBCP - oder VECAP - Schema übergewechselt. Bei neurotoxischen Erscheinungen unter Mopp - Therapie wurde Vincristin durch Velbe ersetzt. Die Aufschlüsselung des Untersuchungsgutes nach Tumor - Typ und Tumorstadium bei a) Patienten unter zytostatischem Einfluß und b) Patienten ohne zytostatischem Einfluß ist Tabelle 3 zu entnehmen. Die Angaben in Klammern führen die Patientenzahlen auf. Jeweils 8 Patienten wiesen den Hp - Typ 2-1 und 2-2 auf. 17 Serumproben hatten den Hp - Typ 2-2, die verbleibenden 35 Proben zeigten den Hp - Typ 2-1.

Tabelle 3

a)

Tumor - Typ	Tumorstadium I	II	III	IIIb	IV	IVb
nodulär sklerosierend	-	-	-	1(1)	-	-
Mischtyp	-	-	-	-	-	10(2)
lymphozytenreich	-	-	-	8(2)	3(1)	1(1)
lymphozytenarm	-	-	-	4(1)	-	-

b)

Tumor - Typ	I	II	III	IIIb	IV	IVb
nodulär sklerosierend	3(1)	1(1)	2(1)	8(2)	-	2(2)
Mischtyp	-	-	6(2)	4(1)	-	1(1)
lymphozytenreich	-	-	-	2(2)	-	-
lymphozytenarm	-	-	-	2(1)	-	-

Erhielten die Patienten in den letzten 3 Monaten vom Zeitpunkt der Probenahme gerechnet, Zytostatika, so wurde deren Serumprobe als zytostatisch beeinflußt der Gruppe a) zugeordnet. Die Untersuchung wertet die Serumproben der Tumorstadien III, IIIb und IVb aus. Die übrigen Ausbreitungsstadien wiesen zu wenig Serumproben auf.als daß man sie hätte auswerten und eine Aussage treffen können. Es ist aufgrund des vorliegenden Untersuchungsmaterials eine vergleichende Auswertung bezüglich

vorhandener und nicht - vorhandener B - Symptomatik zwischen Stadium III und IIIb möglich. Das Verhalten der Proteine zwischen den einzelnen Tumorstadien läßt sich nur vergleichend darstellen zwischen Stadium IIIb und IVb, also bei bestehender B - Symptomatik. Da die B - Symptomatik selbst bei gleicher Tumorausbreitung hinsichtlich ihres Einflusses auf die zu untersuchenden Proteine variiert, so läßt sich beim Vergleich der Stadien IIIb und IVb nicht sagen ob eine bestehende Differenz der Serumkonzentration bei den zu untersuchenden Proteinen durch die unterschiedliche Tumorausbreitung oder durch die B - Symptomatik oder durch Beides in unterschiedlichem Anteil verursacht ist. Beim vorliegenden Untersuchungsmaterial ist daher nur mit Vorbehalt der Unterschied zwischen Ausbreitungsstadium III und IV bei den einzelnen Proteinen darzustellen.

V. E R G E B N I S S E

A Erläuterung

Die in dieser Untersuchung verwendeten Normbereiche ($\bar{x} \pm 2s$) für die Haptoglobin - Typen wurden von Braun & Aly (41) mit der radialen Immundiffusion erstellt. Sie verwendeten hierbei Standard - Human - Serum der Behringwerke in Marburg/Lahn. Die Normbereiche für die übrigen Proteine sind in der I. Medizinischen Klinik A der Universität Düsseldorf an 25 gesunden erwachsenen Probanden ebenfalls mit der radialen Immundiffusion ermittelt worden. Hierbei wurden die Partigen - Platten und das Standard - Humanserum der Behringwerke in Marburg/Lahn benutzt.

Tabelle 4

	Normbereich $\bar{x} \pm 2s$	Mittelwert des Normbereichs	Standard-abweichung
Transferrin	250-387 mg%	318,5 mg%	34,25
Haptoglobin 2-2	61-325 mg%	193 mg%	66
Haptoglobin 2-1	111-363 mg%	237 mg%	63
Haptoglobin 1-1	54-290 mg%	172 mg%	59
- saures Glykoprotein	55-140 mg%	97,5 mg%	21,25
IgA	58-142 IE/ml	100 IE/ml	21
IgG	70-181 IE/ml	125,5 IE/ml	27,75
IgM	66-102 IE/ml	84 IE/ml	9

Bei der graphischen Darstellung der Untersuchungswerte zeigt eine Zeichnung 3 Bereiche, den Bereich unterhalb des Normbereichs, oberhalb des Normbereichs und den Normbereich selbst, diesen jedoch schraffiert. Eine 2. Zeichnung stellt den Mittelwert und die entsprechende Standardabweichung dar. Abschließend habe ich den Lagefaktor des Mittelwertes, definiert als

$$\frac{\text{In Untersuchung gewonnener Mittelwert}}{\text{Mittelwert des Normbereichs}}$$

und den Streuungsfaktor, definiert als

$$\frac{\text{In Untersuchung ermittelte Standardabweichung}}{\text{Standardabweichung des Normbereichs}}$$

dargestellt. Hierdurch waren vergleichende Betrachtungen zwischen den einzelnen Proteinen bezüglich der Lage ihres Mittelwertes und ihrem Streuungsverhalten möglich. Bei der Untersuchung des Einflusses der zytostatischen Therapie auf die zu untersuchenden Proteine bei Patienten mit Lymphogranulomatose habe ich die Serumkonzentration der einzelnen Proteine von 4 Patienten, die mit Zytostatika behandelt wurden, gegen den zytostatischen Behandlungsfaktor aufgezeichnet.

B Bronchialkarzinom

1. Transferrin, Verhalten in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Abb.1

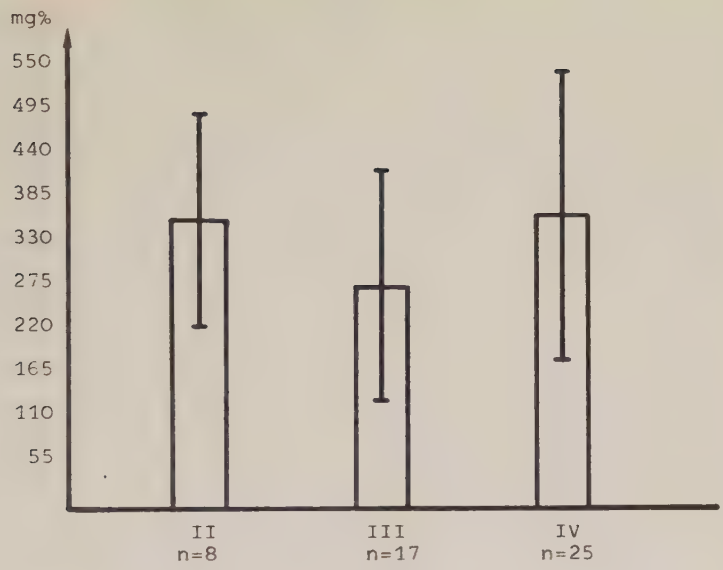

mg%
550
495
440
385
330
275
220
165
110
55
II
n=8
III
n=17
IV
n=25

Abb.2

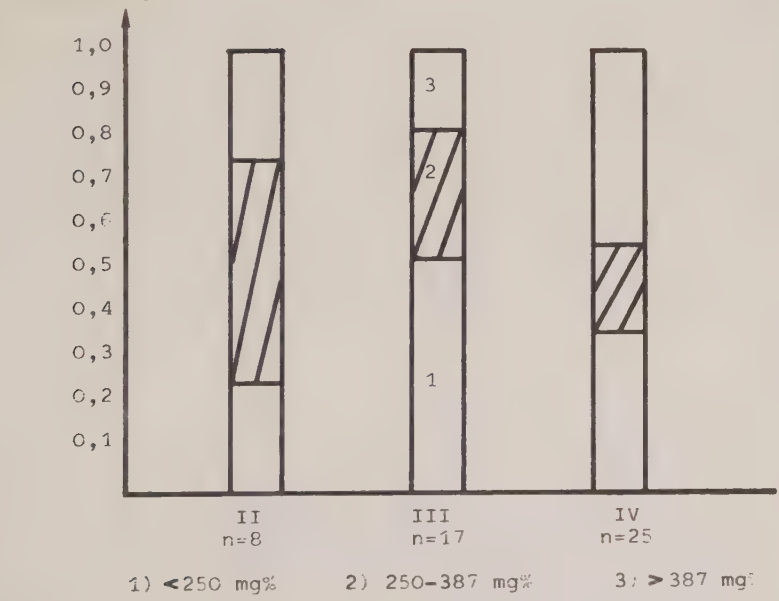

rel. Häufigk.
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
3
2
1
II
n=8
III
n=17
IV
n=25
1) <250 mg%
2) 250-387 mg%
3) >387 mg%

Abbildung 1
stellt die Mittelwerte des Transferrin bei den Tumorstadien II, III und IV mit entsprechender Standardabweichung dar. Die Lage der einzelnen Mittelwerte ist teils über, teils unter dem Mittelwert des Normbereichs von 318,5 mg%. Der niedrigste Wert liegt bei 277 mg% und der höchste bei 363 mg%. Die Mittelwerte verhalten sich unabhängig vom Tumorstadium. Dagegen wird die Standardabweichung mit fortschreitender Tumorausbreitung größer. Stadium IV hat eine Standardabweichung von 183. Die Standardabweichung des Normbereichs liegt bei 34. Selbst Stadium II übertrifft mit 134 deutlich diesen Wert. Die Streuung der einzelnen Werte ist beim Bronchialkarzinom deutlich erhöht gegenüber der Normalpopulation und nimmt mit der Tumorausbreitung zu.

Abbildung 2
stellt das Verhalten von Transferrin in Abhängigkeit vom Tumorstadium unter Berücksichtigung des schraffierten Normbereichs dar. Mit der Tumorausbreitung wird der Anteil der Meßwerte, die in den Normbereich fallen, kleiner. Während bei der Normalpopulation etwa 95% im Normbereich liegen, so befinden sich im Stadium II etwa 50% und im Stadium IV etwa 20% in diesem Bereich. Die zunehmende Streuung der Werte mit der Tumorausbreitung wird auch hier deutlich. Mit fortschreitender Tumorausbreitung wird die Aussagekraft des Einzelwertes wegen der zunehmenden Streuung der Werte in den höheren Tumorstadien geschwächt.

Abb.3

2. Transferrin, Verhalten in Abhängigkeit von der Tumorart

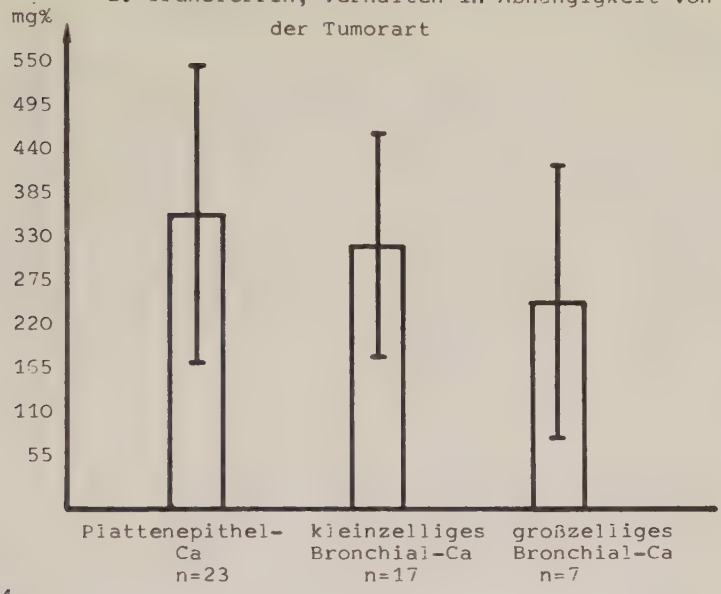
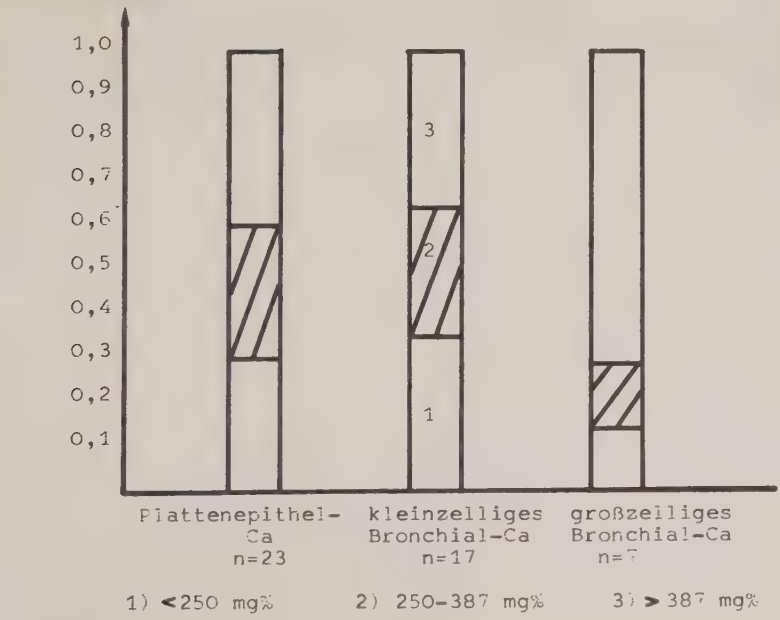


Abb.4



1) <250 mg% 2) 250-387 mg% 3) >387 mg%

Abbildung 3

zeigt den Mittelwert und die entsprechende Standardabweichung des Transferrin in Abhängigkeit von der Tumorart. Mit 365 mg% liegt der Mittelwert beim Plattenepithel-Ca und auch beim kleinzelligen Bronchial-Ca mit 331 mg% deutlich über dem Mittelwert des großzelligen Bronchial-Ca mit 256 mg%. Alle 3 Tumorarten zeigen eine deutlich erhöhte Standardabweichung gegenüber der Normalpopulation. Mit 185 ist sie beim Plattenepithel-Ca am höchsten, gefolgt vom großzelligen Bronchial-Ca mit 171 und beim kleinzelligen Bronchial-Ca beträgt sie 139.

Abbildung 4

zeigt die Verteilung der Transferrin - Werte in Abhängigkeit von der Tumorart unter Berücksichtigung des schraffierten Normbereichs. Sowohl das Plattenepithel-Ca als auch das kleinzellige Bronchial-Ca zeigen annähernd gleiche Verteilungsverhältnisse ihrer Werte mit etwa 30% der Meßwerte im Normbereich. Beim großzelligen Bronchial-Ca liegen etwa 14% der Meßwerte im Normbereich. Oberhalb dieses Bereiches liegen beim Plattenepithel-Ca 40%, beim kleinzelligen Bronchial-Ca 36% und beim großzelligen Bronchial-Ca 71% der Meßwerte.

Abb.5

3. Haptoglobin 2-2, 2-1, 1-1, Verhalten in Abhängigkeit vom Tumorstadium

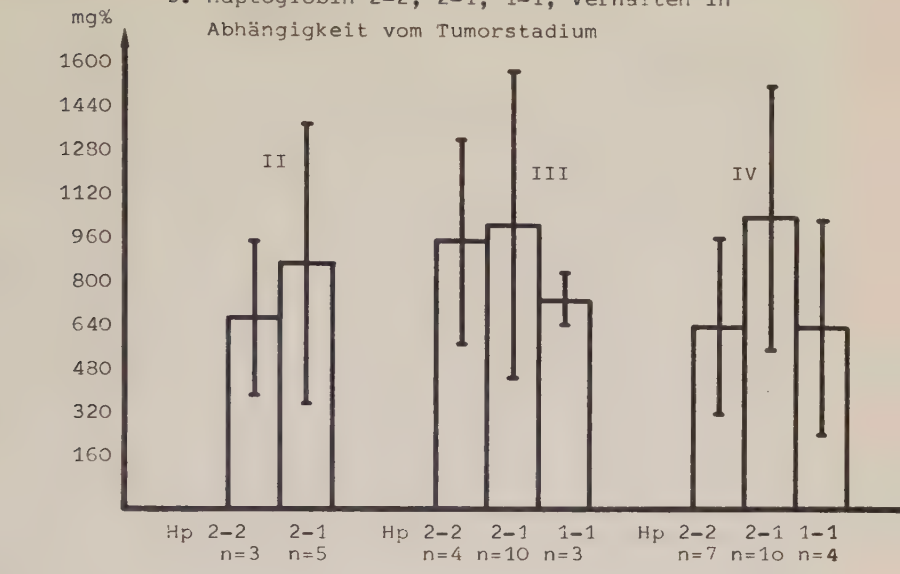
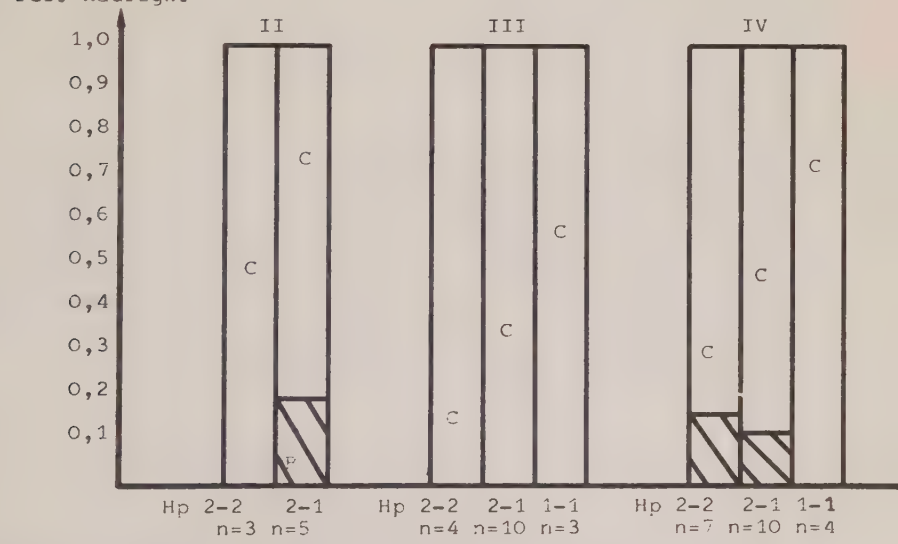


Abb.6



Hp 2-2 A < 61 mg%
B 61-325 mg%
C > 325 mg%

Hp 2-1 A < 111 mg%
B 111-363 mg%
C > 363 mg%

Hp 1-1 A < 54 mg%
B 54-290 mg%
C > 290 mg%

Abbildung 5
stellt Mittelwert und Standardabweichung in Abhängigkeit vom Tumorstadium bei 3 Haptoglobin - Typen dar. Der Mittelwert der Haptoglobin - Typen liegt in allen Tumorstadien weit über dem des Normbereichs. Stadium II hat einen Mittelwert von 859 mg% beim Haptoglobin 2-1, und im Stadium IV beträgt er 1056 mg%. Die geringe Anzahl von Serumproben innerhalb der einzelnen Tumorstadien muß beim Hp 2-2 und 1-1 berücksichtigt werden. Hp 1-1 hat im Stadium IV mit 625 mg% einen niedrigeren Mittelwert als im Stadium III mit 711 mg%. Hp 2-2 zeigt annähernd gleiche Mittelwerte im Stadium II und IV, während Stadium III den höchsten Mittelwert mit 942 mg% aufweist. Der Mittelwert von Hp 2-1 hat eine geringe positive Korrelation mit der Tumorausbreitung. Die Standardabweichung der 3 Haptoglobin - Typen liegt in allen Tumorstadien weit über der Norm. Die größte Streuung zeigt Hp 2-1 mit 546 als dem höchsten und 484 als dem niedrigsten Wert. Bei allen 3 Haptoglobin - Typen korreliert die Streuung nicht mit der Tumorausbreitung oder der Lage des Mittelwertes.

Abbildung 6
zeigt die Verteilung der 3 Haptoglobin - Typen in Abhängigkeit vom Tumorstadium unter Berücksichtigung des schraffierten Normbereichs. Es zeigt sich, daß die Mehrzahl der Meßwerte bei den einzelnen Haptoglobin - Typen oberhalb des Normbereichs liegt. Lediglich beim Hp 2-1 im Stadium II und IV sowie beim Hp 2-2 im Stadium IV liegen zwischen 10-20% der Meßwerte im Normbereich. Kein Wert liegt unter der Norm.

Abb.7

4. Haptoglobin 2-2, 2-1, 1-1, Verhalten in Abhängigkeit von der Tumorart

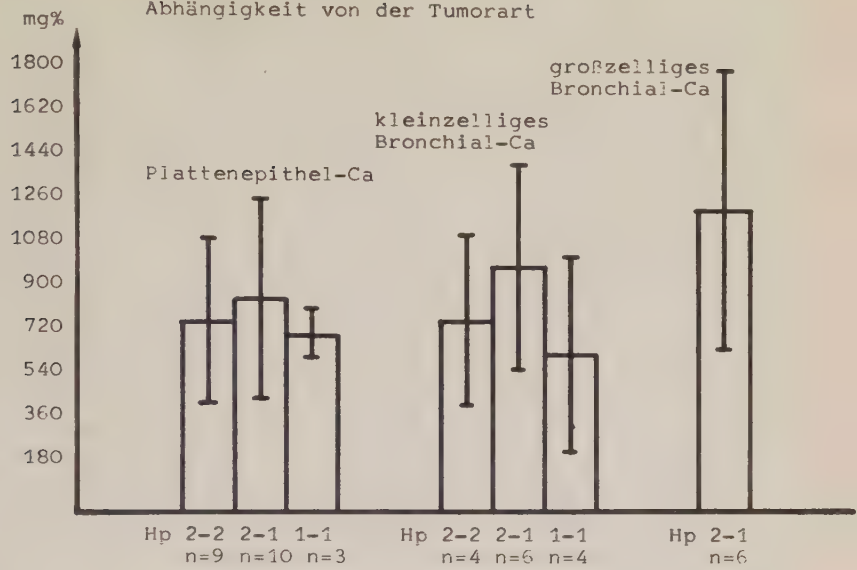
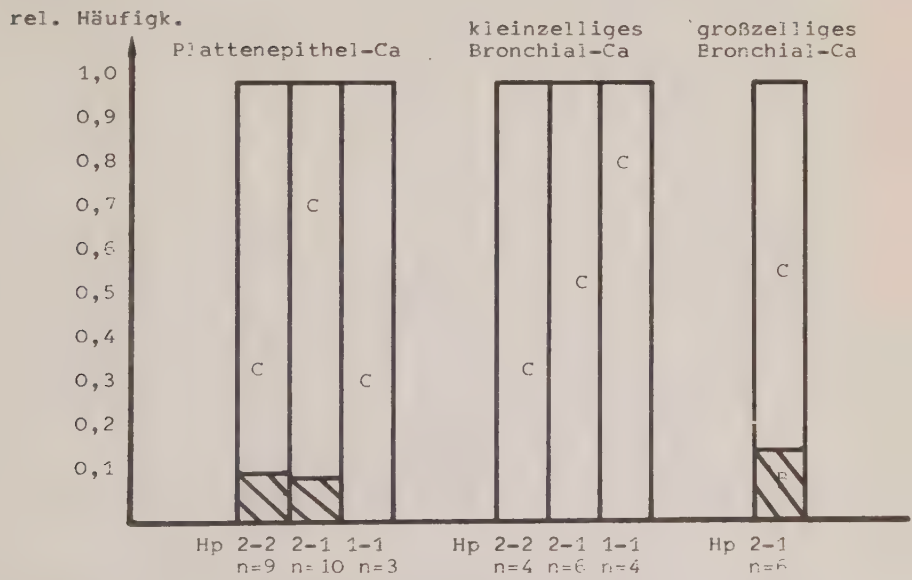


Abb.8



Hp 2-2 A <61 mg%
B 61-325 mg%
C >325 mg%

Hp 2-1 A <111 mg%
B 111-363 mg%
C >363 mg%

Hp 1-1 A <54 mg%
B 54-290 mg%
C >290 mg%

Abbildung 7

stellt Mittelwert und Standardabweichung der Haptoglobin - Typen in Abhängigkeit von der Tumorart dar. Alle Tumorarten zeigen gegenüber dem Mittelwert des Normbereichs deutlich erhöhte Mittelwerte bei den 3 Haptoglobin - Typen. Das großzellige Bronchial-Ca hat den höchsten Mittelwert mit 1216 mg%, gefolgt vom kleinzelligen Bronchial-Ca mit 980 mg% und dem Plattenepithel-Ca mit 862 mg% (alle Hp 2-1). Beim Hp 2-2 weist das Plattenepithel-Ca mit 756 mg% und das kleinzellige Bronchial-Ca mit 773 mg% annähernd gleiche Mittelwerte auf. Mit 711 mg% beim Plattenepithel-Ca und 625 mg% beim kleinzelligen Bronchial-Ca ergeben sich geringe Differenzen bei der Lage des Mittelwertes von Hp 1-1. Die Standardabweichung ist bei allen Haptoglobin - Typen deutlich über der Norm. Das großzellige Bronchial-Ca beim Hp 2-1 hat mit 565 die größte Streuung und und das Plattenepithel-Ca beim Hp 1-1 mit 102 die geringste. Die Standardabweichung des Hp 2-1 korreliert positiv mit der Lage des Mittelwertes bei den einzelnen Tumorarten. Die Streuung des Plattenepithel-Ca und des kleinzelligen Bronchial-Ca ist für das Hp 2-2 annähernd gleich. Wegen der geringen Untersuchungswerte lassen sich beim Hp 1-1 keine charakteristischen Angaben machen.

Abbildung 8

führt die Verteilung der Haptoglobin - Typen in Abhängigkeit von der Tumorart unter Berücksichtigung des schraffierten Normbereichs auf. Kein Meßwert liegt unterhalb des Normbereichs. Die Mehrzahl der Werte liegt oberhalb des Normbereichs bei allen 3 Tumorarten. Lediglich beim Plattenepithel-Ca liegen Hp 2-2 und Hp 2-1 und beim großzelligen Bronchial-Ca Hp 2-1 mit 1o-16% ihrer Meßwerte im Normbereich.

Abb.9

5. α_1 - saures Glykoprotein, Verhalten in Abhängigkeit vom Tumorstadium

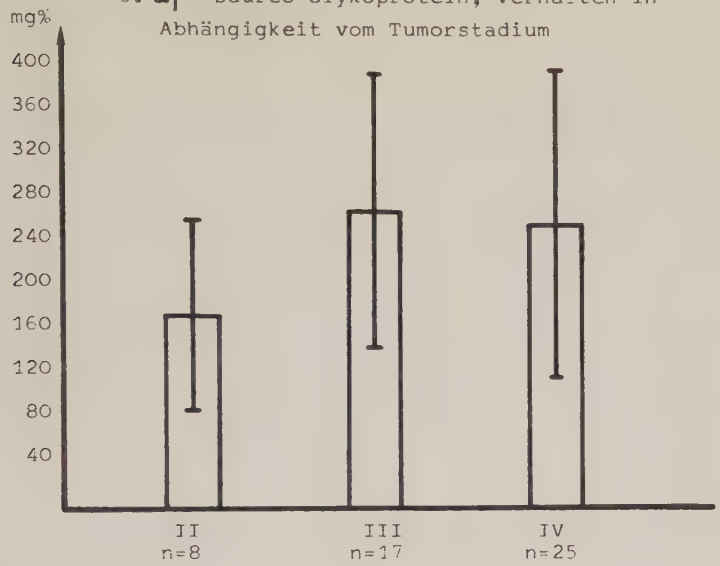


Abb.10

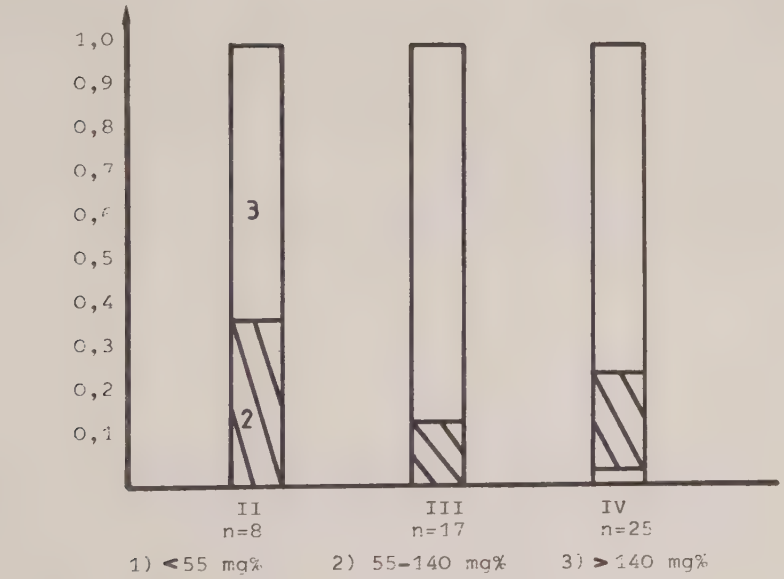


Abbildung 9

gibt den Mittelwert und die Standardabweichung von α_1- saurem Glykoprotein in Abhängigkeit von der Tumorausbreitung wieder. Alle Tumorstadien haben Mittelwerte, die oberhalb des Normbereichs liegen. Mit der Tumorausbreitung steigt der Mittelwert. Stadium III hat den höchsten Mittelwert mit 262 mg%, während er im Stadium II und IV 172 mg% und 256 mg% beträgt. Die Standardabweichung liegt deutlich über der der Normalpopulation. Stadium IV hat mit 138 die größte Streuung, während sie im Stadium II 85 beträgt. Die Streuung korreliert positiv mit der Tumorausbreitung und weniger gut mit der Lage des Mittelwertes. Die Aussagekraft des Einzelwertes wird mit fortschreitender Tumorausbreitung geschwächt.

Abbildung 10

zeigt die Verteilung des α_1- sauren Glykoproteins in Abhängigkeit vom Tumorstadium unter Berücksichtigung des schraffierten Normbereichs. Mit der Tumorausbreitung steigt der Anteil der Meßwerte, der oberhalb des Normbereichs liegt und es sinkt der Anteil, der sich im Normbereich befindet. Während im Stadium II 37% der Werte im Normbereich liegen, so sind es im Stadium IV nur 20% und im Stadium III nur noch 11%. Stadium II und III weisen keine Werte unter dem Normbereich auf, während im Stadium IV etwa 4% sich in diesem Bereich befinden.

Abb.11

6. α_1- saures Glykoprotein, Verhalten in Abhängigkeit von der Tumorart

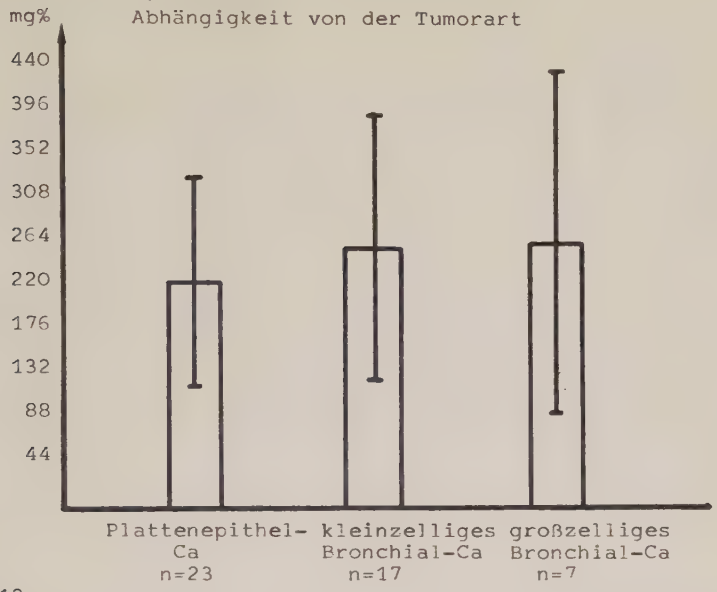


Abb.12

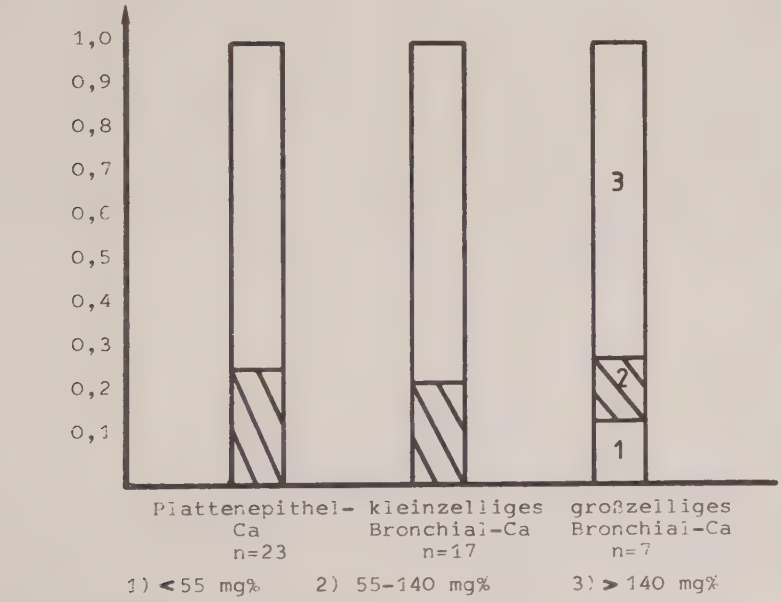


Abbildung 11

stellt Mittelwert und Standardabweichung des α_1- sauren Glykoprotein in Abhängigkeit von der Tumorart dar. Der Mittelwert ist bei allen 3 Tumorarten deutlich erhöht gegenüber dem Mittelwert der Normalpopulation und liegt weit oberhalb des Normbereichs. Während der Wert beim kleinzelligen und großzelligen Bronchial-Ca mit 263 mg% und 266 mg% etwa gleich ist, so liegt er beim Plattenepithel-Ca bei 225 mg%. Die Standardabweichung ist bei allen 3 Tumorarten eindeutig gegenüber der der Kontrollgruppe erhöht. Die Werte liegen beim großzelligen Bronchial-Ca bei 171, beim kleinzelligen Bronchial-Ca bei 135 und beim Plattenepithel-Ca bei 106. Der Wert beträgt bei der Normalpopulation 21,25.

Abbildung 12

gibt die Verteilung der Untersuchungswerte beim α_1- sauren Glykoprotein in Abhängigkeit von der Tumorart unter Berücksichtigung des schraffierten Normbereichs wieder. Die Mehrzahl der Meßwerte liegt bei allen 3 Tumorarten oberhalb des Normbereichs. In etwa gleiche Verteilungsverhältnisse liegen beim Plattenepithel-Ca und kleinzelligen Bronchial-Ca mit 24-26% der Werte im Normbereich vor. Kein Wert liegt bei ihnen unterhalb des Normbereichs. Das großzellige Bronchial-Ca weist 72% aller Werte oberhalb des Normbereichs und je 14% der Meßwerte im und unterhalb des Normbereichs auf.

Abb.13

7. IgA, Verhalten in Abhängigkeit vom Tumorstadium

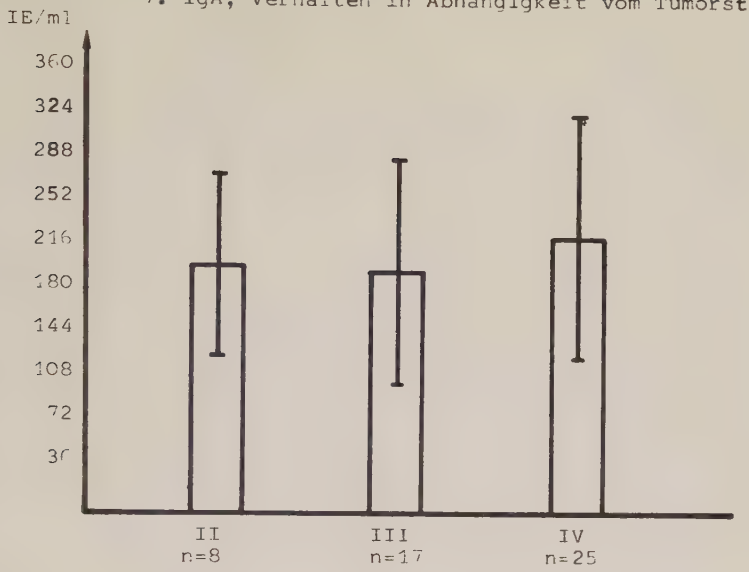


Abb.14

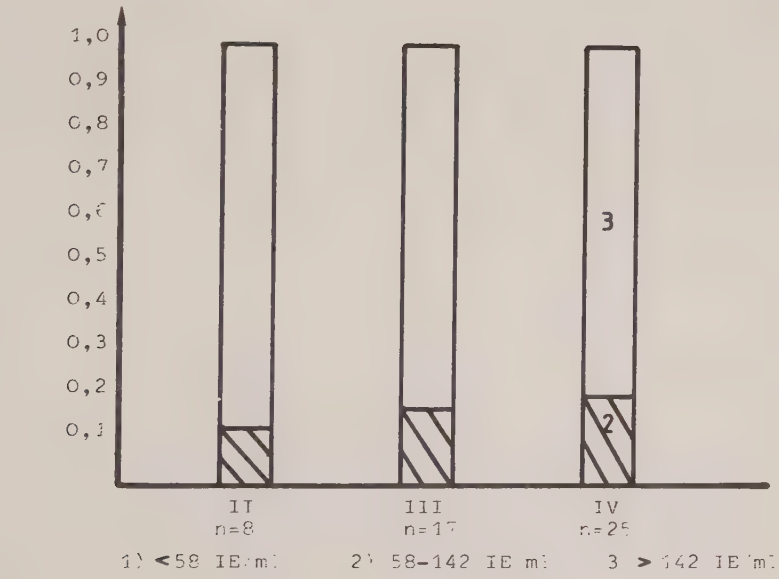


Abbildung 13
zeigt den Mittelwert und die Standardabweichung von IgA in Abhängigkeit vom Tumorstadium. Die Mittelwerte aller Tumorstadien liegen deutlich über dem Mittelwert des Normbereichs von 100 IE/ml.Die Werte von Stadium II und III sind etwa gleich mit 200 und 198 IE/ml. Stadium IV hat einen Mittelwert von 227 IE/ml. Die Werte liegen zu eng zusammen, als daß man einen Anstieg des Mittelwertes von IgA mit fortschreitender Tumorausbreitung annehmen kann. Die Standardabweichung ist bei allen 3 Tumorstadien deutlich erhöht gegenüber der der Normalpopulation, die einen Wert von 21 aufweist. Hier läßt sich feststellen, daß die Streuung der Werte mit der Tumorausbreitung größer und die Aussagekraft des Einzelwertes geringer wird. Stadium II hat eine Standardabweichung von 74, während sie im Stadium III 103 und im Stadium IV 100 beträgt.

Abbildung 14
zeigt die Verteilung der Werte von IgA in Abhängigkeit vom Tumorstadium unter Berücksichtigung des schraffierten Normbereichs. In allen 3 Tumorstadien liegt die Mehrzahl der Meßwerte oberhalb und kein Wert liegt unterhalb des Normbereichs. Im Stadium II liegen 12%, im Stadium III 17% und im Stadium IV 20% der Werte im Normbereich.

Abb.15

8. IgA, Verhalten in Abhängigkeit von der Tumorart

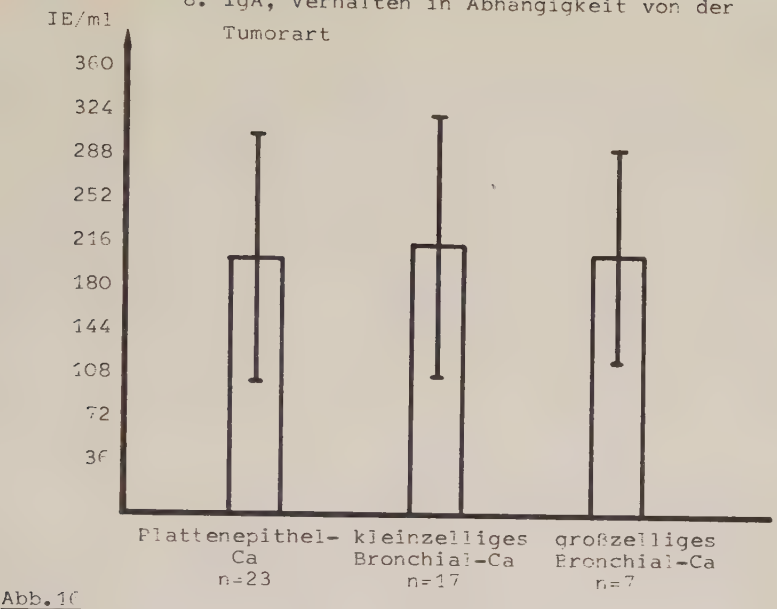


Abb.16

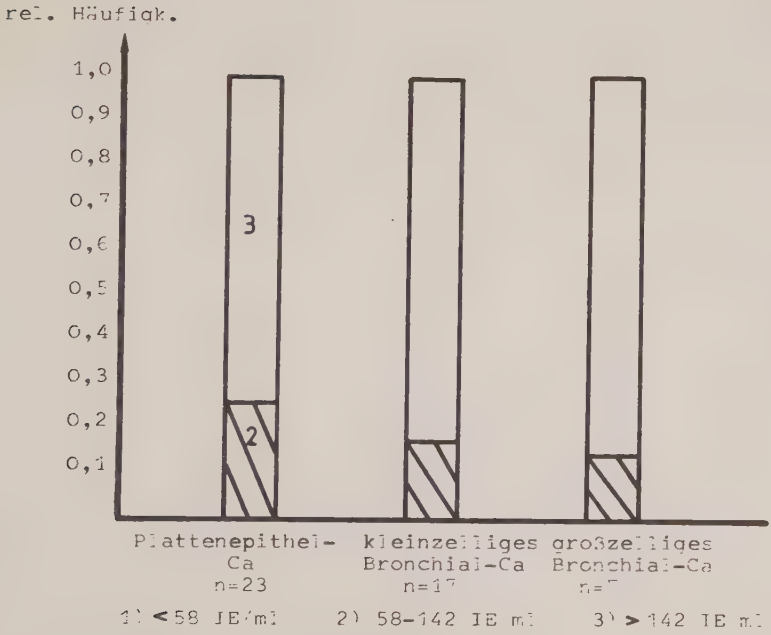


Abbildung 15

zeigt den Mittelwert und die Standardabweichung von IgA in Abhängigkeit von der Tumorart. Alle 3 Tumorarten zeigen deutlich erhöhte Mittelwerte gegenüber der Normalpopulation. Mit 210 IE/ml beim Plattenepithel-Ca, 213 IE/ml beim großzelligen Bronchial-Ca und 221 IE/ml beim kleinzelligen Bronchial-Ca differieren die Mittelwerte nur gering. Die Standardabweichung ist ebenfalls bei allen 3 Tumorarten deutlich erhöht gegenüber der der Normalpopulation. Mit 108 ist die Streuung beim kleinzelligen Bronchial-Ca am größten, gefolgt vom Plattenepithel-Ca mit 100 und vom großzelligen Bronchial-Ca mit 87.

Abbildung 16

stellt die Verteilung von IgA in Abhängigkeit von der Tumorart unter Berücksichtigung des schraffierten Normbereichs dar. Die meisten Werte liegen bei allen 3 Tumorarten oberhalb und kein Meßwert liegt unterhalb des Normbereichs. Beim Plattenepithel-Ca liegen etwa 26%, beim kleinzelligen Bronchial-Ca 17% und beim großzelligen Bronchial-Ca 14% aller Untersuchungswerte im Normbereich.

Abb.17

9. IgG, Verhalten in Abhängigkeit vom Tumorstadium

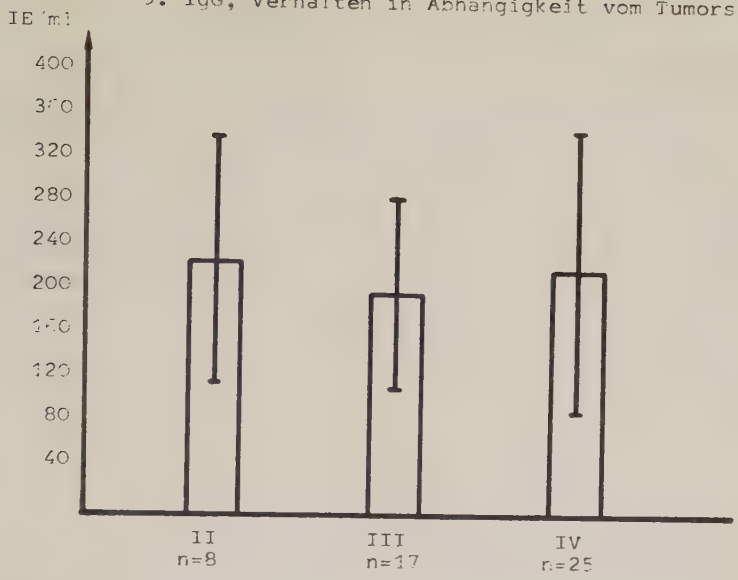


Abb.18

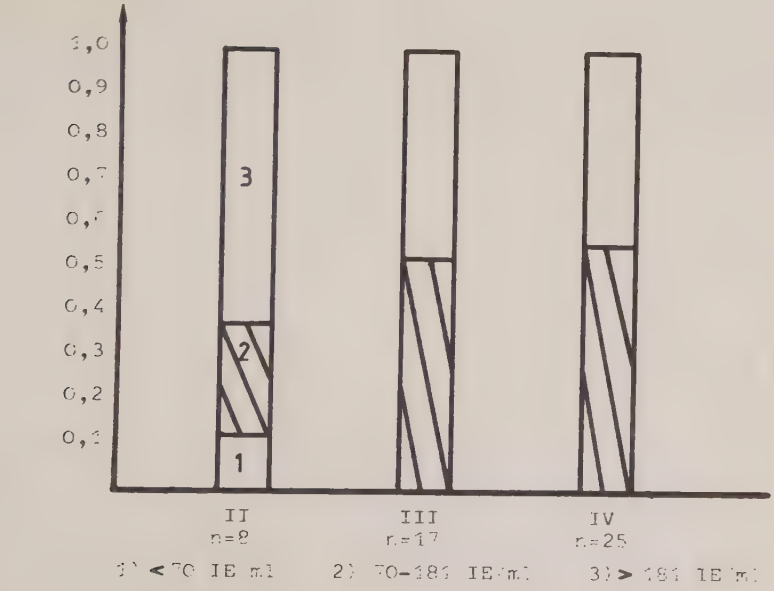


Abbildung 17

stellt Mittelwert und Standardabweichung des IgG in Abhängigkeit vom Tumorstadium dar. Alle Mittelwerte der einzelnen Tumorstadien liegen oberhalb des Normbereichs von IgG. Es besteht keine Korrelation zwischen fortschreitender Tumorausbreitung und dem Mittelwert des IgG. Die Standardabweichung ist in allen Tumorstadien deutlich erhöht gegenüber der Normalpopulation. Sie korreliert weder mit der Tumorausbreitung noch mit der Lage des Mittelwertes.

Abbildung 18

führt die Verteilung der Meßwerte des IgG in Abhängigkeit vom Tumorstadium unter Berücksichtigung des schraffierten Normbereichs auf. Während im Stadium III 53% und im Stadium IV 56% der Meßwerte in den Normbereich fallen und der restliche Anteil in beiden Stadien darüber liegt, so befinden sich im Stadium II nur 25% der Meßwerte im Normbereich und 12% unterhalb sowie 63% der Werte oberhalb des Normbereichs.

Abb.19

IG. IgG, Verhalten in Abhängigkeit von der Tumorart

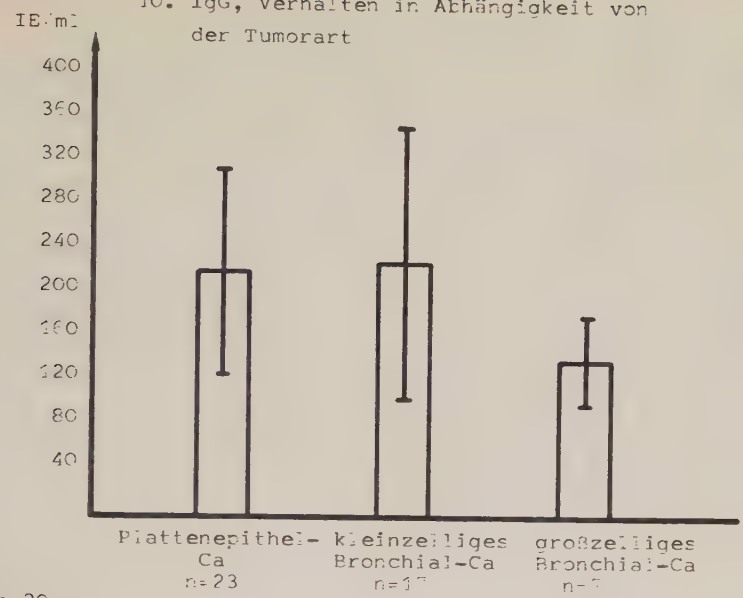


Abb.20

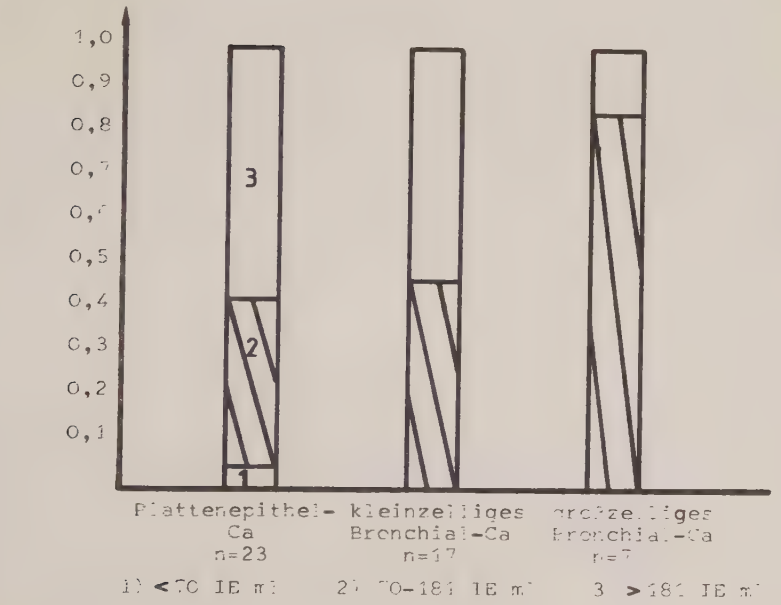


Abbildung 19

stellt den Mittelwert und die Standardabweichung des IgG in Abhängigkeit von der Tumorart dar. Während der Mittelwert des großzelligen Bronchial-Ca im Normbereich von IgG und etwas über dem Mittelwert der Normalpopulation liegt, so ist der Mittelwert beim Plattenepithel-Ca mit 221 IE/ml und beim kleinzelligen Bronchial-Ca mit 233 IE/ml deutlich oberhalb des Normbereichs. Das Verhalten des IgG beim großzelligen Bronchial-Ca unterscheidet sich also signifikant vom Verhalten der beiden anderen Tumorarten. Ebenso zeigt die Standardabweichung beim kleinzelligen Bronchial-Ca mit 124 und beim Plattenepithel-Ca mit 93 gegenüber 40 beim großzelligen Bronchial-Ca einen deutlichen Unterschied. Die Standardabweichung der Normalpopulation beträgt 27,75.

Abbildung 20

zeigt die Verteilung des IgG in Abhängigkeit von der Tumorart unter Berücksichtigung des schraffierten Normbereichs. Während beim großzelligen Bronchial-Ca 85% der Meßwerte im und der Rest oberhalb des Normbereichs liegt, so befinden sich beim kleinzelligen Bronchial-Ca 47% im und der Rest oberhalb des Normbereichs und beim Plattenepithel-Ca liegen 40% im, 4% unterhalb und 56% oberhalb des Normbereichs. Auch hier ist die Sonderstellung des großzelligen Bronchial-Ca gegenüber den beiden anderen Tumorarten erkennbar.

Abb.21

11. IgM, Verhalten in Abhängigkeit vom Tumorstadium

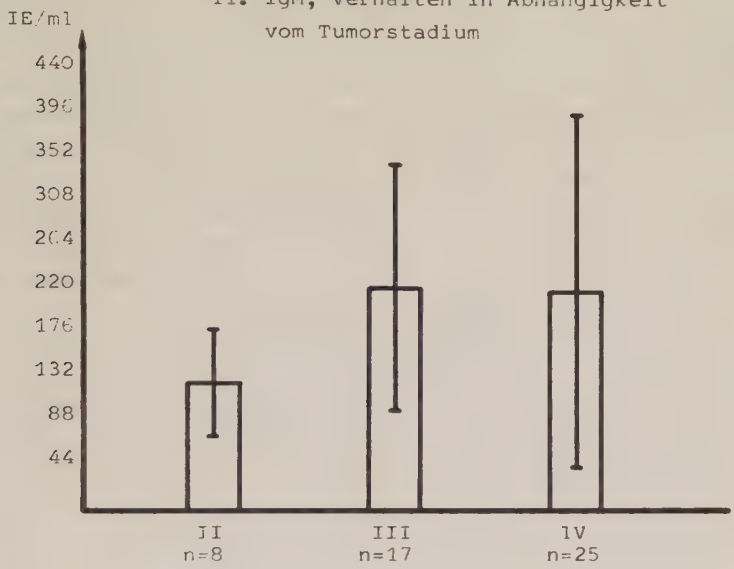


Abb.22

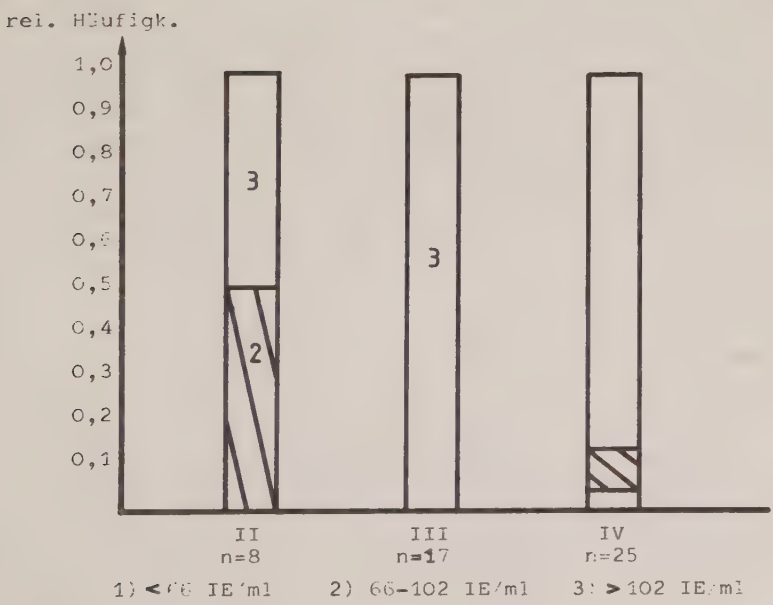


Abbildung 21

zeigt Mittelwert und Standardabweichung des IgM in Abhängigkeit vom Tumorstadium. Der Mittelwert von Stadium II liegt mit 126 IE/ml leicht oberhalb des Normbereichs. Die Mittelwerte von Stadium III und IV liegen mit 223 IE/ml und 216 IE/ml deutlich über der Norm. Der Mittelwert des IgM steigt mit fortschreitender Tumorausbreitung. Die Standardabweichung aller 3 Tumorstadien liegt deutlich über der Normalpopulation von 9. Die IgM - Werte streuen am stärksten von allen untersuchten Proteinen. Die Streuung der Meßwerte korreliert positiv mit der Tumorausbreitung und weniger positiv mit der Lage des Mittelwertes. Somit ist die Aussagekraft des Einzelwertes bei hohen Meßwerten als auch bei fortgeschrittener Tumorausbreitung herabgesetzt.

Abbildung 22

stellt die Verteilung des IgM in Abhängigkeit vom Tumorstadium unter Berücksichtigung des schraffierten Normbereichs dar. Während im Stadium II je 50% der Meßwerte im und oberhalb des Normbereichs liegen, so befinden sich im Stadium III alle Untersuchungswerte oberhalb des Normbereichs. Im Stadium IV liegen etwa 4% unterhalb, 8% im und 88% oberhalb des Normbereichs. Der deutliche Unterschied von Stadium II gegenüber Stadium III und auch Stadium IV ist aus der Abbildung ersichtlich.

Abb.23

12. IgM, Verhalten in Abhängigkeit von der Tumorart

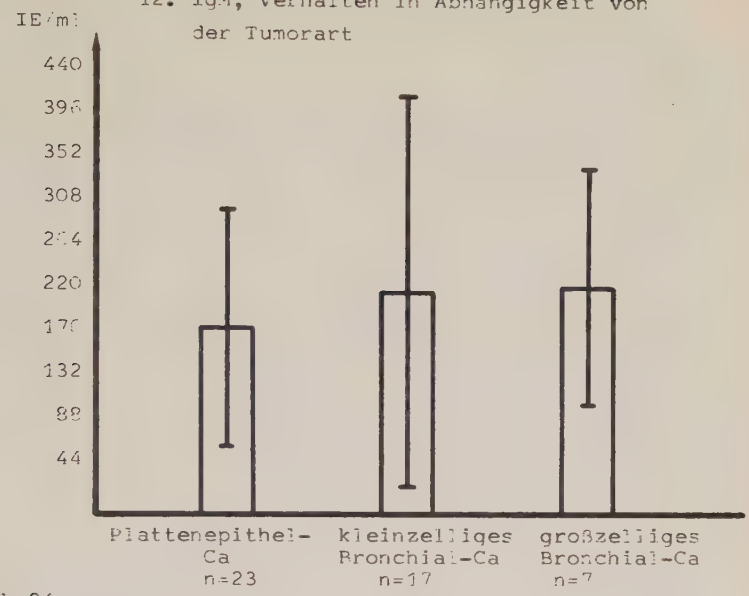


Abb.24

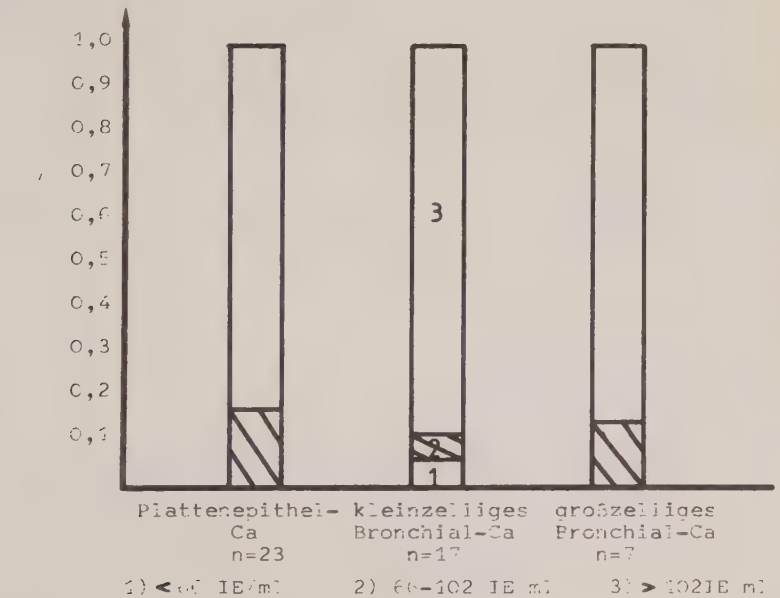


Abbildung 23

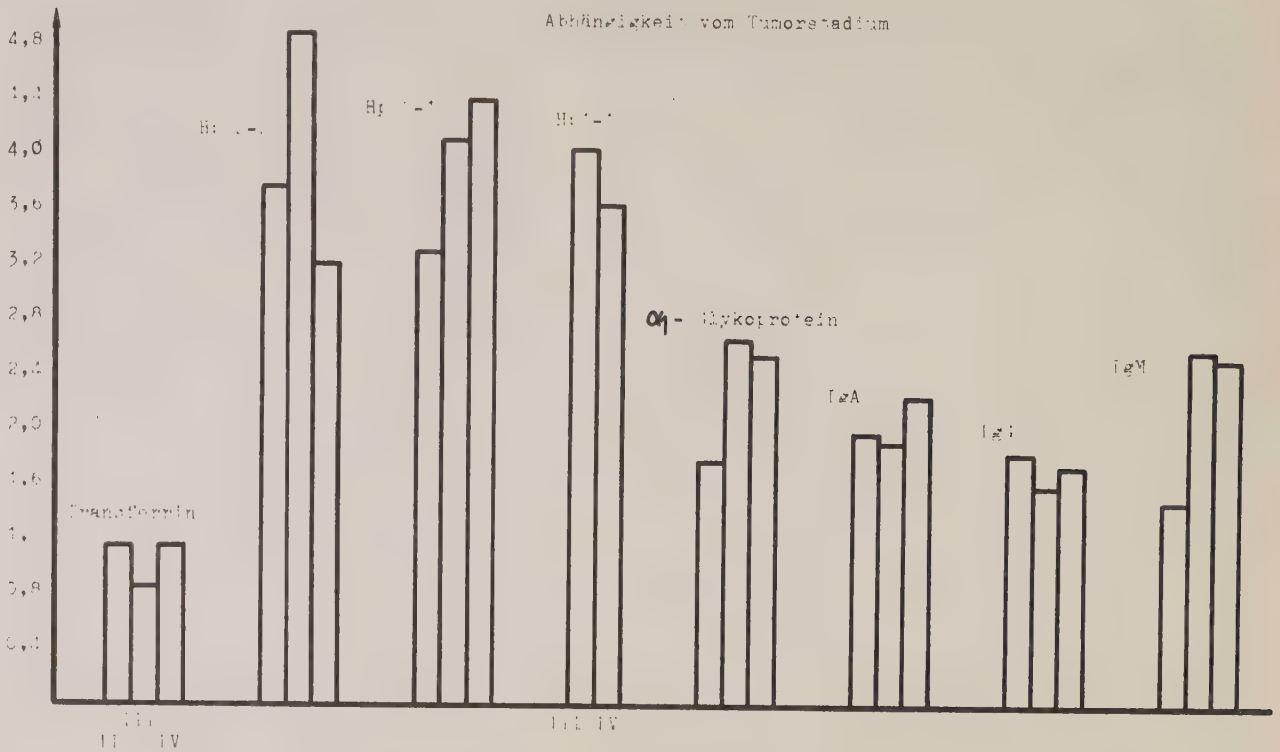
zeigt Mittelwert und Standardabweichung des IgM in Abhängigkeit von der Tumorart. Bei allen 3 Tumorarten liegt der Mittelwert deutlich oberhalb des Normbereichs. Beim großzelligen Bronchial-Ca ist er mit 226 IE/ml am höchsten, beim kleinzelligen Bronchial-Ca beträgt er 220 IE/ml und beim Plattenepithel-Ca liegt er bei 186 IE/ml. Die Standardabweichung ist bei den 3 Tumorarten beträchtlich größer als die der Normalpopulation. Beim kleinzelligen Bronchial-Ca ist sie mit 195 deutlich abgesetzt vom Plattenepithel-Ca mit 119 und vom großzelligen Bronchial-Ca mit 117. Die starke Streuung der IgM - Werte beim kleinzelligen Bronchial-Ca wird in der Abbildung deutlich.

Abbildung 24

stellt die Verteilung der IgM - Werte in Abhängigkeit von der Tumorart unter Berücksichtigung des schraffierten Normbereichs dar. Beim Plattenepithel-Ca liegen 17% und beim großzelligen Bronchial-Ca 15% im Normbereich. Der verbleibende Anteil liegt in beiden Fällen oberhalb des Normbereichs. Beim kleinzelligen Bronchial-Ca liegen 6% unterhalb, 6% im und 88% oberhalb des Normbereichs.

Abb. 2:

13. Lagefaktor des Mittelwertes und Streuungsfaktor bei den einzelnen Proteinen in Abhängigkeit vom Tumorstadium



Anh. 6

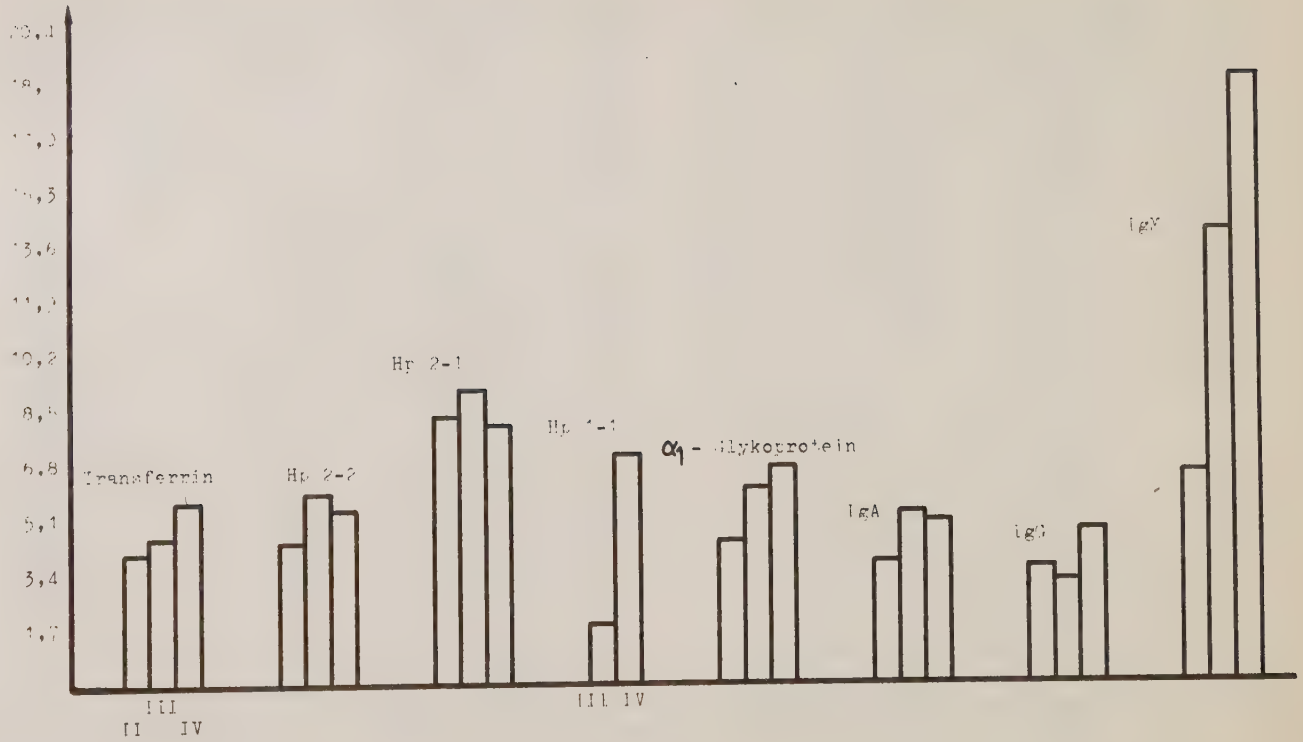

Transferrin
Hp 2-2
Hp 2-1
Hp 1-1
α1 - Glykoprotein
IgA
IgG
IgM
II III IV
III IV

Abbildung 25

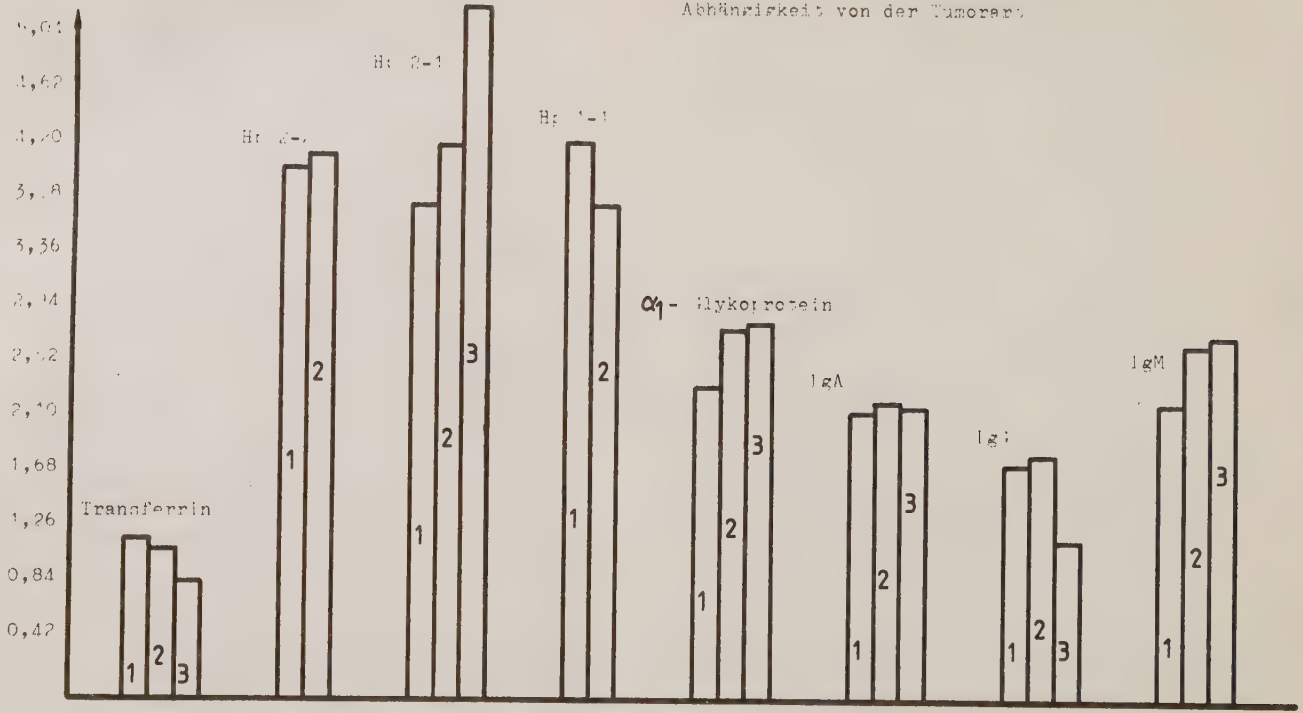
stellt den Lagefaktor des Mittelwertes in Abhängigkeit vom Tumorstadium bei den einzelnen Proteinen dar. Er ermöglicht eine vergleichende Darstellung des Mittelwertes der einzelnen Proteine in Abhängigkeit vom Tumorstadium. Die Proteine, mit Ausnahme des Transferrin, zeigen in allen Tumorstadien eine deutliche Erhöhung ihrer Mittelwerte gegenüber der Norm. Die 3 Haptoglobin - Typen weisen eindeutig die höchsten Mittelwerte auf. Sie liegen beim Hp - Typ 2-2 Stadium III um das 4,88 Fache höher im Vergleich zur Normalpopulation, beim Hp 2-1 Stadium IV liegt der Lagefaktor des Mittelwertes bei 4,46 und beim Hp 1-1 Stadium III beträgt er 4,13. Das α_1 - saure Glykoprotein liegt mit 2,69 im Stadium III etwas höher als das IgM im Stadium III mit 2,67. Die niedrigsten Werte weist Transferrin auf, wobei Stadium III unterhalb und Stadium II und IV um den gleichen Betrag oberhalb des Mittelwertes der Normalpopulation liegt.

Abbildung 26

stellt den Streuungsfaktor in Abhängigkeit vom Tumorstadium bei den einzelnen Proteinen dar. Er ermöglicht eine vergleichende Darstellung des Streuungsverhaltens der Meßwerte bei den einzelnen Proteinen in Abhängigkeit vom Tumorstadium. Alle Proteine zeigen im Vergleich zur Normalpopulation eindeutig höhere Streuungen ihrer Meßwerte. Die höchste Streuung weist IgM im Stadium IV mit 19,58 fach erhöhter Streuung gegenüber der Kontrollgruppe auf. Stadium III hat noch immer einen Wert von 13,61. Hp 2-1 Stadium III hat einen Streuungsfaktor von 8,67, Stadium II weist einen Wert von 8,03 auf und im Stadium IV beträgt er 7,69. Die übrigen Proteine liegen mit ihren Streuungsfaktoren zwischen 1,72 beim Hp 1-1 Stadium III und 6,7 beim Hp 1-1 Stadium IV.

Abb. 1

11. Lorenzfaktor des Mittelwertes und Streuungsfaktor bei den einzelnen Proteinen in Abhängigkeit von der Tumorart



1) Plattenepithel-Ca 2) kleinzelliges Bronchial-Ca 3) großzelliges Bronchial-Ca

Abb. 28

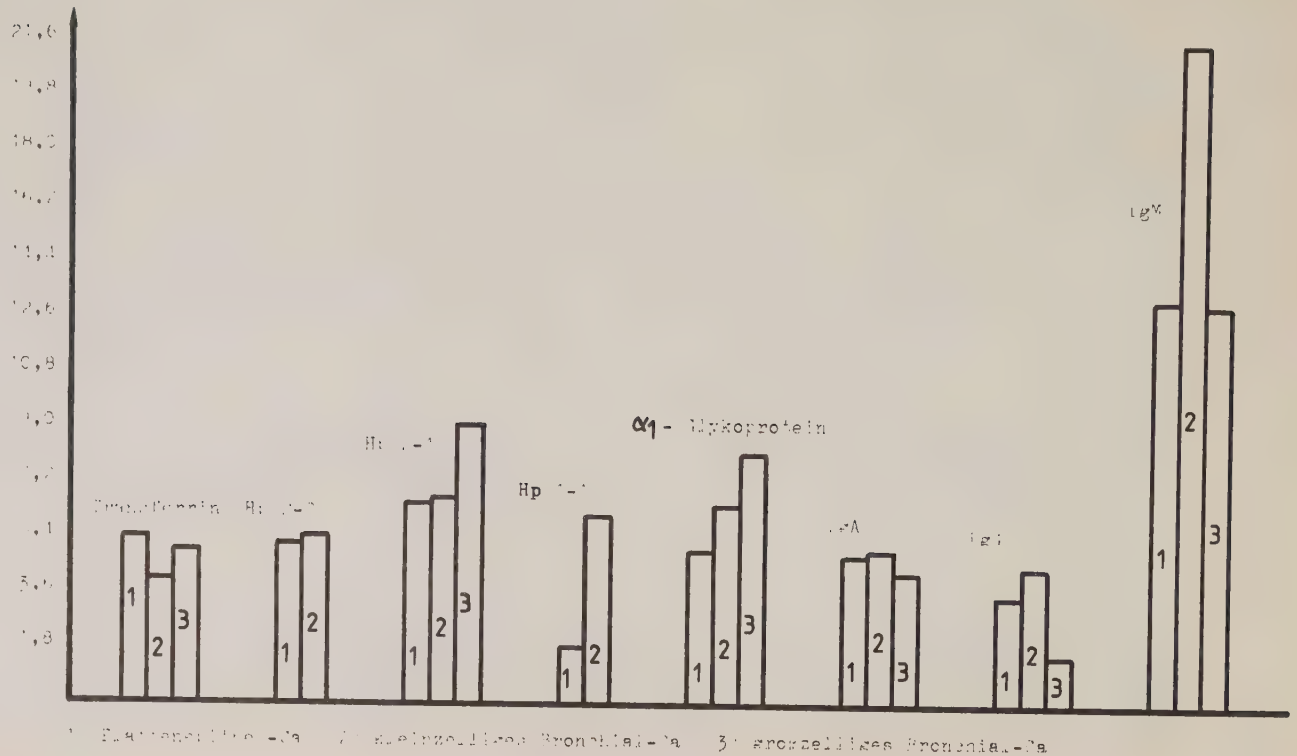


Abbildung 27

zeigt den Lagefaktor des Mittelwertes bei den einzelnen Proteinen in Abhängigkeit von der Tumorart. Alle Lagefaktoren sind gegenüber der Norm deutlich erhöht, mit Ausnahme aller 3 Tumorarten beim Transferrin und des großzelligen Bronchial-Ca beim IgG. Die Lagefaktoren der Mittelwerte bei den einzelnen Proteinen und Tumorarten gleichen denen in Abbildung 25. Die Haptoglobin - Typen haben bei allen 3 Tumorarten den höchsten Lagefaktor, gefolgt vom α_1 - sauren Glykoprotein und vom IgG. Keine Tumorart weist bei den einzelnen Proteinen nur die höchsten oder niedrigsten Werte auf.

Abbildung 28

führt den Streuungsfaktor in Abhängigkeit von der Tumorart bei den einzelnen Proteinen auf. Die Streuung ist bei allen Proteinen und Tumorarten deutlich gegenüber der Norm erhöht. Der Streuungsfaktor beim kleinzelligen Bronchial-Ca überragt mit 21,72 , gefolgt vom Plattenepithel-Ca mit 13,1 und dem großzelligen Bronchial-Ca mit 13 (alle IgM) die anderen Streuungsfaktoren. Bei den übrigen Proteinen weisen die 3 Tumorarten Streuungen von 8,97 beim großzelligen Bronchial-Ca (Hp 2-1) bis 1,45 , ebenfalls großzelliges Bronchial-Ca (IgG), auf.

C Lymphogranulomatose

1. Transferrin, Verhalten in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Abb.29

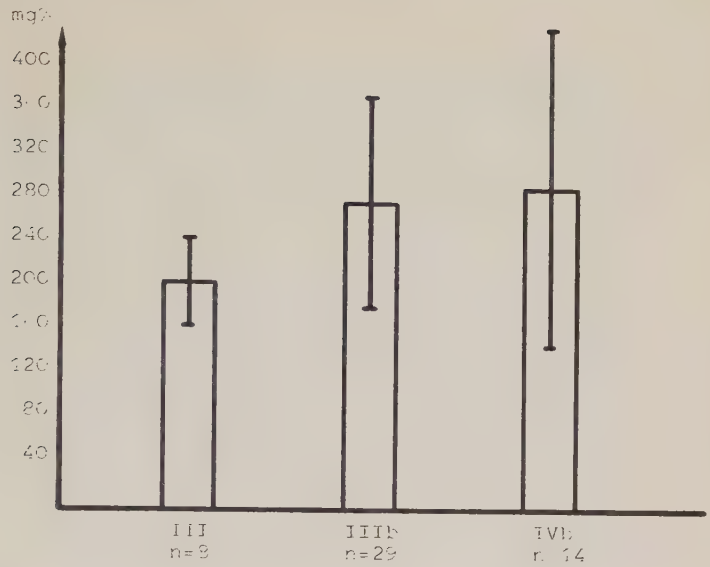

mg%
400
360
320
280
240
200
160
120
80
40
III
n=8
IIIb
n=29
IVb
n=14

Abb.30

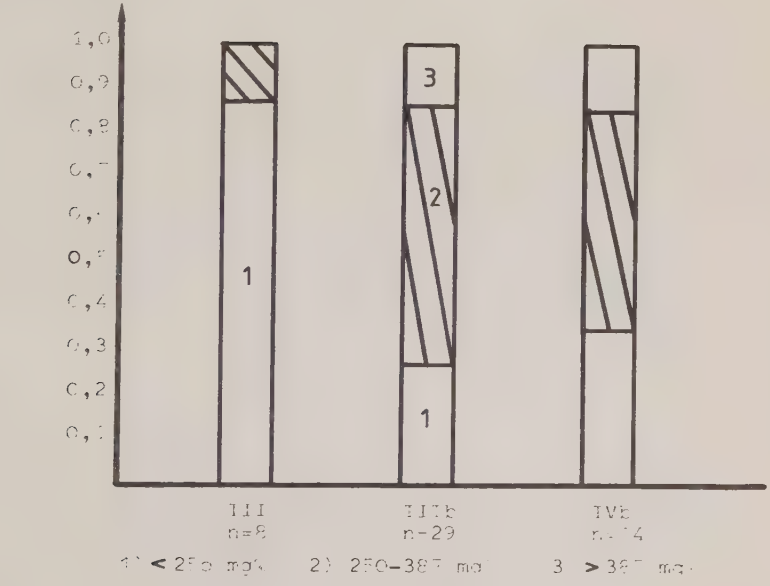

rel. Häufigk.
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
1
2
3
1
III
n=8
IIIb
n=29
IVb
n=14
1) < 250 mg%
2) 250–387 mg%
3) > 387 mg%

Abbildung 29
stellt Mittelwert und Standardabweichung des Transferrin in Abhängigkeit vom Tumorstadium bei Lymphogranulomatose dar. Während die Mittelwerte von Stadium IIIb und IVb mit 289 und 291 mg% im Normbereich und unterhalb des Mittelwertes der Kontrollgruppe liegen, so ist er im Stadium III mit 209 mg% klar unterhalb des Normbereichs. Die Standardabweichung liegt in allen Tumorstadien über der Norm. Die B-Symptomatik im Stadium III bewirkt eine deutliche Erhöhung des Mittelwertes und der Standardabweichung, die im Stadium III 41 und im Stadium IIIb 100 beträgt. Im Stadium IVb ist die Streuung der Werte mit 142 beträchtlich größer als im Stadium IIIb, während die Mittelwerte kaum differieren. Bei Organbefall streuen die Werte stärker ohne daß sich der Mittelwert ändert.

Abbildung 30
führt die Verteilung von Transferrin in Abhängigkeit vom Tumorstadium bei Lymphogranulomatose unter Berücksichtigung des schraffierten Normbereichs auf. 87% der Meßwerte sind im Stadium III unterhalb und der übrige Anteil im Normbereich. Stadium IIIb und IVb weisen eine annähernd gleiche Verteilung der Meßwerte auf. 14% bezw. 15% der Werte liegen oberhalb, 59% bezw. 50% befinden sich im und 27% bezw. 35% der Meßwerte liegen unterhalb des Normbereichs.

Abb.31

2. Transferrin, Verhalten in Abhängigkeit von Tumor - Typ

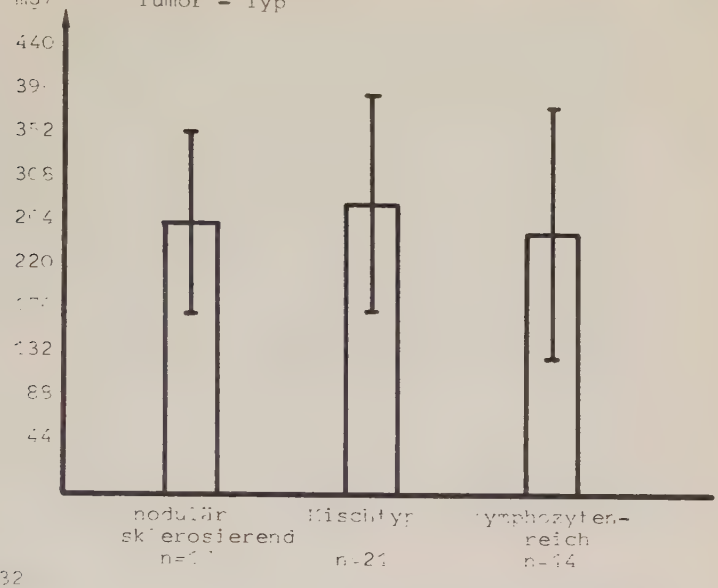


Abb.32

rel. Häufigk.

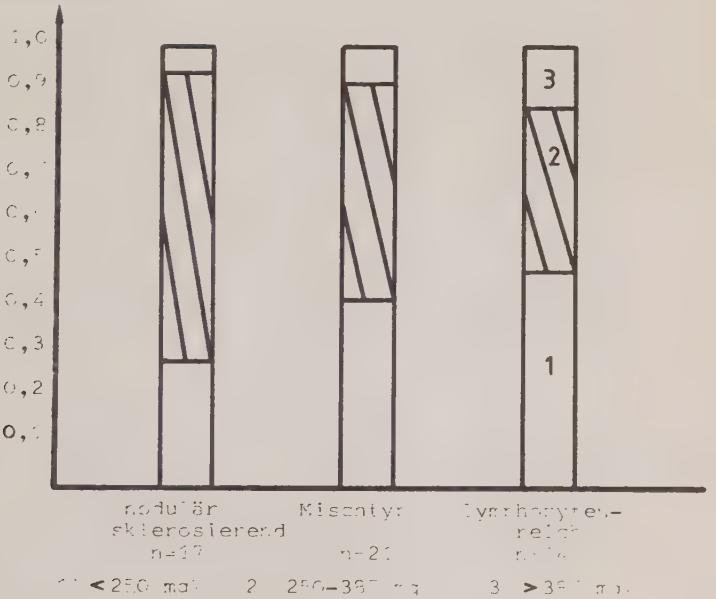


Abbildung 31

zeigt Mittelwert und Standardabweichung des Transferrin in Abhängigkeit vom Tumor - Typ bei Lymphogranulomatose. Die Mittelwerte der einzelnen Tumor - Typen liegen alle im Normbereich und unterhalb des Mittelwertes der Kontrollgruppe. Der Mischtyp hat mit 294 mg% den höchsten Mittelwert, gefolgt vom nodulär sklerosierenden Typ mit 270 mg% und dem lymphozytenreichen Typ mit 256 mg%. Die Standardabweichung liegt bei den 3 Tumor - Typen weit oberhalb der Norm. Am größten ist sie mit 123 beim lymphozytenreichen Typ, dann folgt mit 109 der Mischtyp und der nodulär sklerosierende Typ mit 88.

Abbildung 32

zeigt die Verteilung von Transferrin in Abhängigkeit vom Tumor - Typ bei Lymphogranulomatose unter Berücksichtigung des schraffierten Normbereichs. Mit 65% liegt beim nodulär sklerosierenden Typ der größte Anteil im Normbereich, während 29% darunter und 6% darüber liegen. Beim Mischtyp bezw. lymphozytenreichen Typ liegen 48% bezw. 36% im, 43% bezw. 50% unterhalb und 9% bezw. 14% oberhalb des Normbereichs. Alle 3 Tumor - Typen weisen Meßwerte oberhalb, im und unterhalb des Normbereichs auf. Gegenüber dem nodulär sklerosierenden Typ weisen Mischtyp und lymphozytenreicher Typ einen geringeren Anteil an Meßwerten im Normbereich zugunsten des Anteils unterhalb des Normbereichs auf.

Abb.33

3. Haptoglobin 2-2 und 2-1, Verhalten in Abhängigkeit vom Tumorstadium

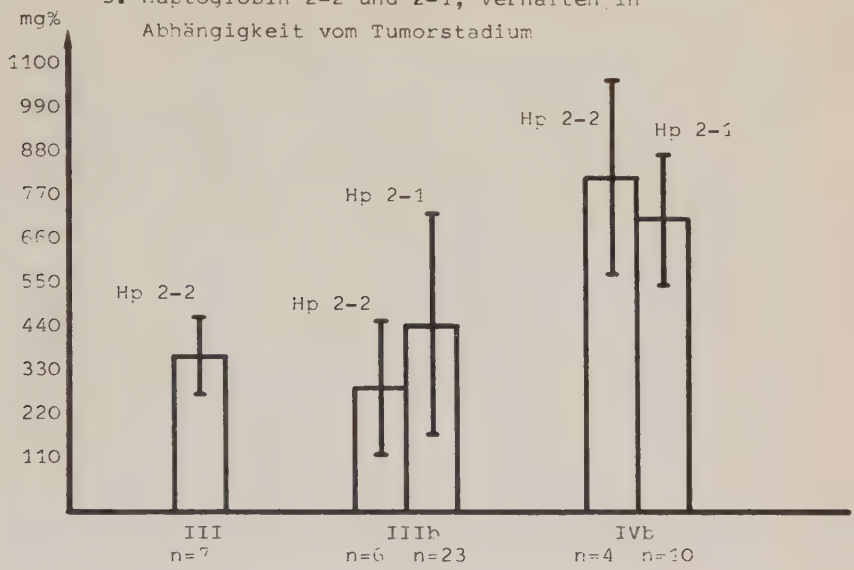
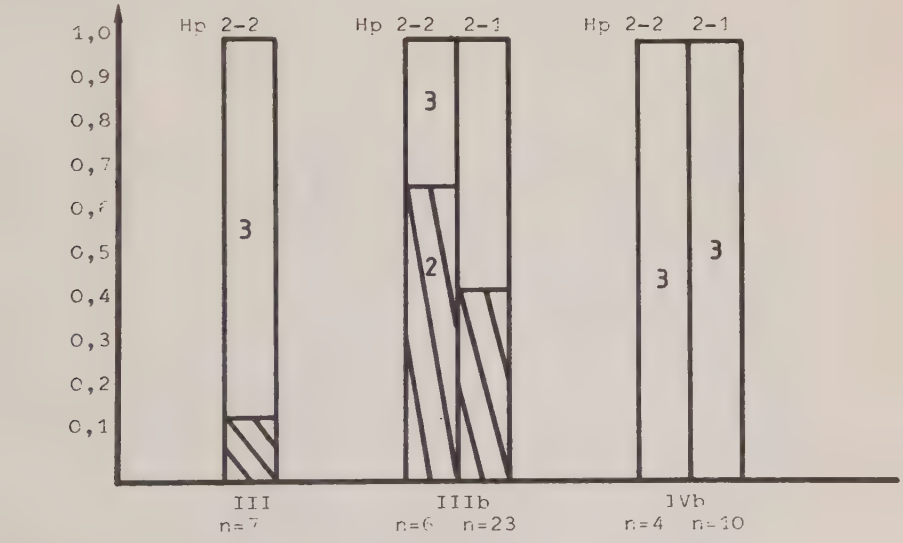


Abb.34



Hp 2-1 1) < 111 mg% 2) 111-363 mg% 3) > 363 mg

Hp 2-2 1) < 61 mg% 2) 61-325 mg% 3) > 325 mg%

Abbildung 33

stellt Mittelwert und Standardabweichung der Haptoglobin - Typen 2-2 und 2-1 in Abhängigkeit vom Tumorstadium dar. Die Anzahl der Meßwerte und Patienten je Gruppe begrenzt die Aussage hinsichtlich ihrer Allgemeingültigkeit. Lediglich der Mittelwert von Hp 2-2 im Stadium IIIb liegt im oberen Normbereich. Alle anderen Mittelwerte liegen weit oberhalb der Norm. Ebenso liegt die Standardabweichung des Hp 2-2 und Hp 2-1 in allen Stadien über dem Normwert. Haptoglobin 2-2 mit 855 mg% und Haptoglobin 2-1 mit 762 mg% im Stadium IVb verzeichnen gegenüber IIIb mit 320 mg% und 472 mg% einen deutlichen Anstieg. Ähnliches Verhalten zeigt die Standardabweichung des Hp 2-2 mit 250 im Stadium IVb und 175 im Stadium IIIb. Hingegen ist das Streuungsverhalten des Hp 2-1 mit 172 im Stadium IVb und 282 im Stadium III genau umgekehrt. Die Mittelwerte beider Haptoglobin - Typen und die Standardabweichung des Hp 2-2 steigen bei Organbefall deutlich an, während die Streuung der Werte beim Hp 2-1 sich in diesem Fall deutlich verringert. Die B - Symptomatik im Stadium III bewirkt beim Hp 2-2 einen Abfall des Mittelwertes um 110 mg% auf 320 mg%, und die Standardabweichung steigt um 77 auf 175.

Abbildung 34

zeigt die Verteilung der beiden Haptoglobin - Typen 2-2 und 2-1 in Abhängigkeit vom Tumorstadium bei Lymphogranulomatose unter Berücksichtigung des schraffierten Normbereichs. Kein Meßwert liegt unterhalb des Normbereichs. Im Stadium IVb liegen alle Untersuchungswerte beim Hp 2-2 und auch beim Hp 2-1 über dem Normbereich. Im Stadium IIIb beträgt der Anteil von Hp 2-2 bezw. Hp 2-1 im Normbereich 67% bezw. 43%. Der Restanteil liegt in beiden Fällen über der Norm. Im Stadium III beträgt der Anteil von Hp 2-2 im Normbereich 14% und der verbleibende Anteil liegt darüber.

Abb.35

4. Haptoglobin 2-2 und 2-1, Verhalten in Abhängigkeit vom Tumor - Typ

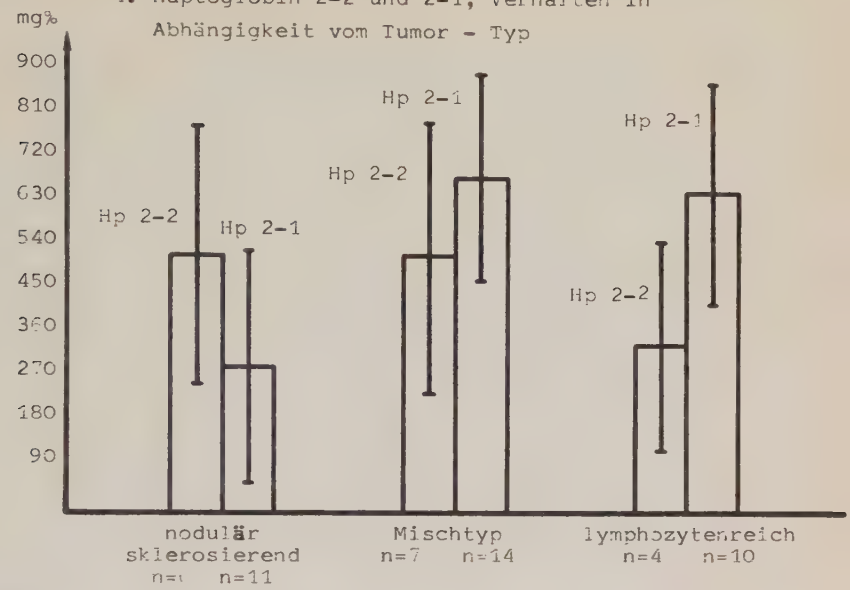
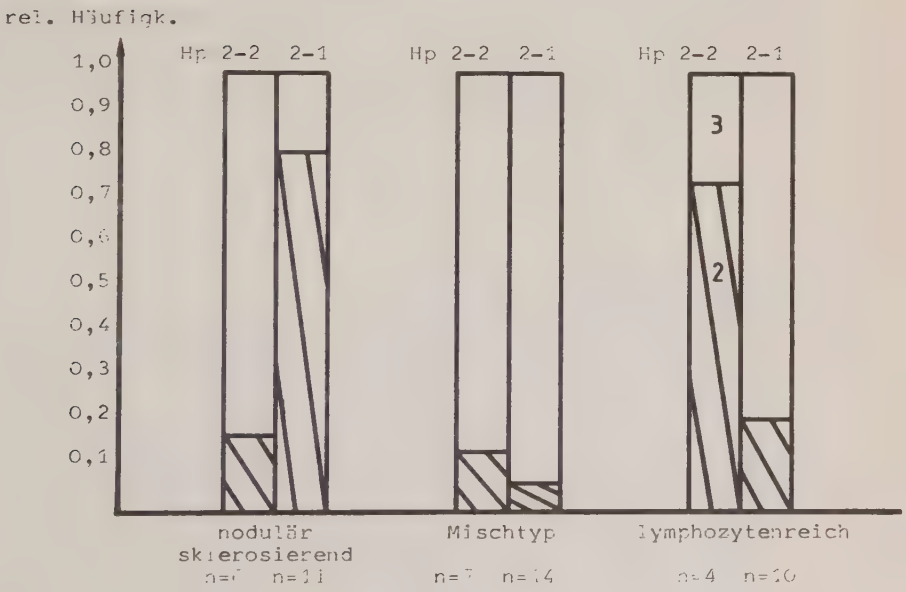


Abb.36



Hp 2-1 1) < 111 mg% 2) 111-363 mg% 3) > 363 mg%

Hp 2-2 1) < 61 mg% 2) 61-325 mg% 3. > 325 mg%

Abbildung 35

führt Mittelwert und Standardabweichung der Haptoglobin - Typen 2-2 und 2-1 in Abhängigkeit vom Tumor - Typ bei Lymphogranulomatose auf. Es ist kein gleichförmiges Verhalten des Mittelwertes zwischen Hp 2-2 und 2-1 bei den einzelnen Tumor - Typen zu erkennen. Ihre Mittelwerte differieren selbst bei gleichem Tumor - Typ stark. Alle 3 Mittelwerte des Hp 2-2 liegen oberhalb der Norm. Beim nodulär sklerosierenden Typ ist der Mittelwert mit 536 mg% am höchsten, dann folgt der Mischtyp mit 518 mg% und der lymphozytenreiche Typ mit 343 mg%. Beim Hp 2-1 liegt der Mittelwert des Mischtyps bei 687 mg%, beim lymphozytenreichen Typ beträgt er 663 mg% und beim nodulär sklerosierenden Typ 297 mg%. Aufgrund der geringen Anzahl von Serumproben und Patienten je Gruppe ist die Allgemeinaussage vermindert.Die Standardabweichung der beiden Hp - Typen liegt bei allen Tumor - Typen weit oberhalb der Norm. Beim Hp 2-2 betragen die Werte beim Mischtyp 278, beim nodulär sklerosierenden Typ 269 und beim lymphozytenreichen Typ 218. Auch hier wird die positive Korrelation mit der Lage des Mittlwertes deutlich. Beim Hp 2-1 ist die Streuung etwas geringer bei höheren Mittelwerten. Beim lymphozytenreichen Typ beträgt die Standardabweichung 249, beim nodulär sklerosierenden Typ 243 und beim Mischtyp 211.

Abbildung 36

zeigt die Verteilung der Haptoglobin - Typen 2-2 und 2-1 in Abhängigkeit vom Tumor - Typ bei Lymphogranulomatose unter Berücksichtigung des schraffierten Normbereichs. Kein Meßwert liegt unterhalb der Norm. Beim Mischtyp liegt bei beiden Hp - Typen der größte Anteil oberhalb der Norm mit 86% beim Hp 2-2 und 93% beim Hp 2-1. Während beim nodulär sklerosierenden Typ bei Hp 2-2 bezw. Hp 2-1 17% bezw. 82% sich im Normbereich befinden, so sind es beim lymphozytenreichen Typ 75% bezw. 20%.

Abb.37

5. α_1 - saures Glykoprotein, Verhalten in Abhängigkeit vom Tumorstadium

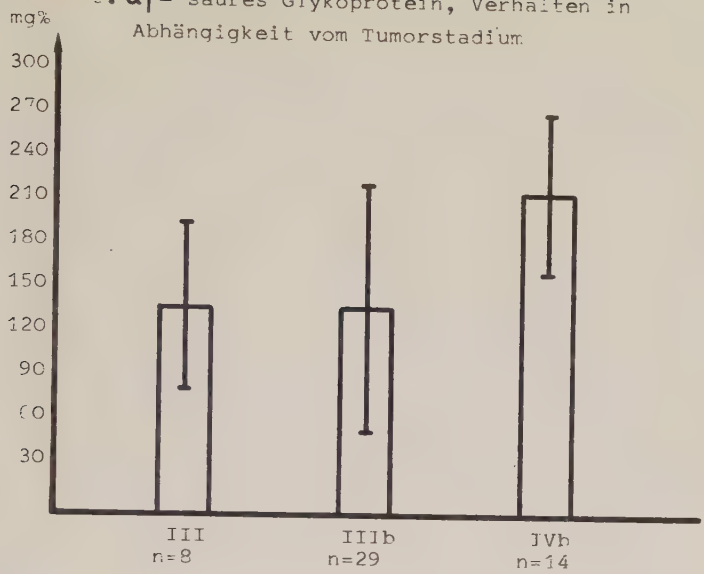


Abb.38

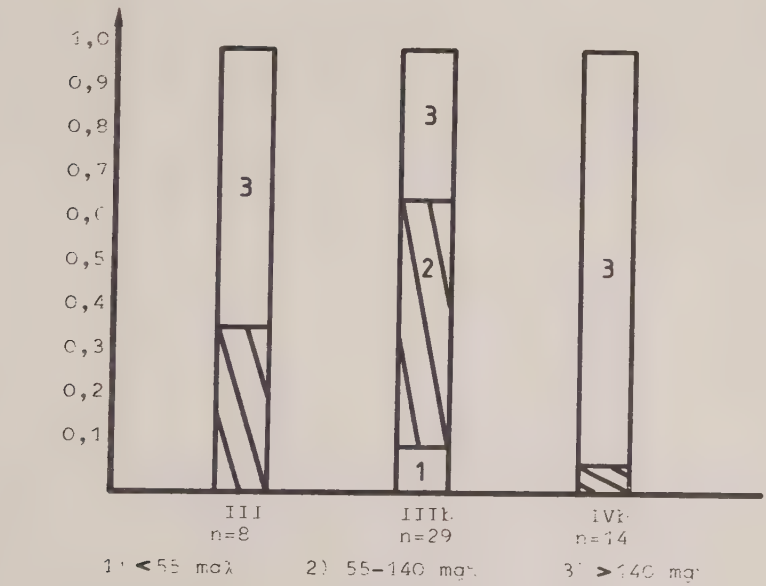


Abbildung 37

stellt Mittelwert und Standardabweichung des α_1 - sauren Glykoprotein bei Lymphogranulomatose in Abhängigkeit vom Tumorstadium dar. Während lediglich im Stadium IVb der Mittelwert über der Norm liegt, so ist die Standardabweichung in allen Tumorstadien gegenüber der Norm erhöht.Mit 220 mg% im Stadium IVb liegt der Mittelwert um 80 mg% gegenüber Stadium IIIb höher, jedoch ist die Standardabweichung im Stadium IVb mit 55 um 29 niedriger als im Stadium IIIb. Bei Organbefall steigt also der Mittelwert deutlich an und die Streuung der einzelnen Werte verringert sich. Die B - Symptomatik im Stadium III hat auf die Lage des Mittelwertes keinen Einfluß, wohl ist die Standardabweichung mit 84 um 27 höher gegenüber Stadium III.

Abbildung 38

gibt die Verteilung des α_1 - sauren Glykoprotein in Abhängigkeit vom Tumorstadium bei Lymphogranulomatose unter Berücksichtigung des schraffierten Normbereichs wieder. Stadium IIIb weist 10% der Meßwerte unterhalb, 56% im und 34% der Werte oberhalb des Normbereichs auf. Stadium III bezw. IVb hat 37% bezw. 7% der Werte im Normbereich liegen, der verbleibende Anteil liegt darüber.

Abb.39

6. α_1- saures Glykoprotein, Verhalten in Abhängigkeit vom Tumor - Typ

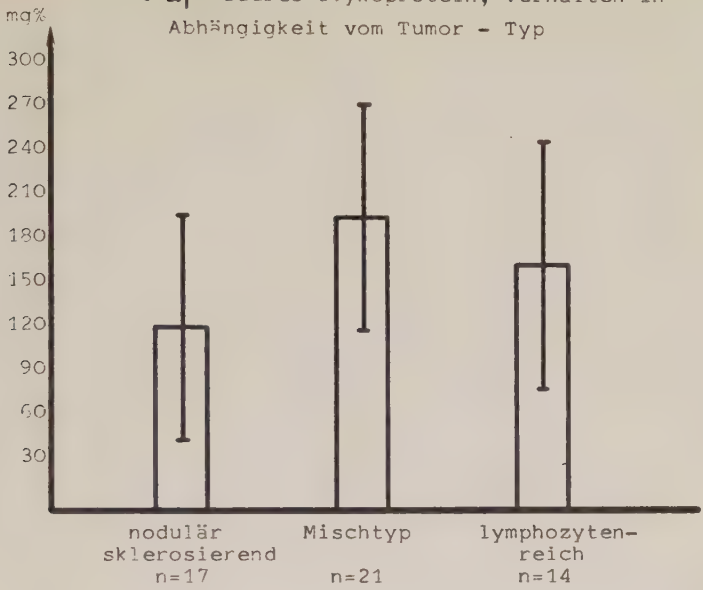


Abb.40

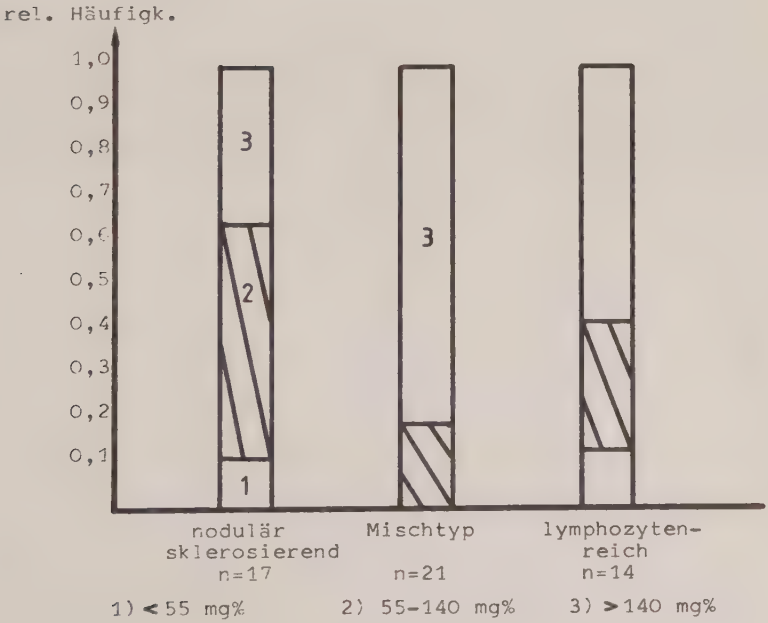


Abbildung 39

zeigt Mittelwert und Standardabweichung des α_1- sauren Glykoprotein in Abhängigkeit vom Tumor - Typ bei Lymphogranulomatose. Der Mittelwert des nodulär sklerosierenden Typs liegt mit 123 mg% im oberen Normbereich, der lymphozytenreiche Typ mit 166 mg% und der Mischtyp mit 196 mg% liegen außerhalb des Normbereichs. Die Standardabweichung ist bei allen Tumor - Typen deutlich gegenüber der Norm erhöht. Beim lymphozytenreichen Typ ist sie mit 86 am höchsten, während sie beim Mischtyp und beim nodulär sklerosierenden Typ 76 beträgt.Es ist keine Korrelation mit der Lage des Mittelwertes erkennbar.

Abbildung 40

stellt die Verteilung des α_1- sauren Glykoprotein in Abhängigkeit vom Tumor - Typ bei Lymphogranulomatose unter Berücksichtigung des schraffierten Normbereichs dar. Beim Mischtyp liegen 19% der Werte im Normbereich und der verbleibende Anteil liegt darüber. Beim nodulär sklerosierenden Typ bezw. lymphozytenreichen Typ liegen 12% bezw. 14% unterhalb, 53% bezw. 28% im und 35% bezw. 58% über dem Normbereich.

Abb.41

7. IgA, Verhalten in Abhängigkeit vom Tumorstadium

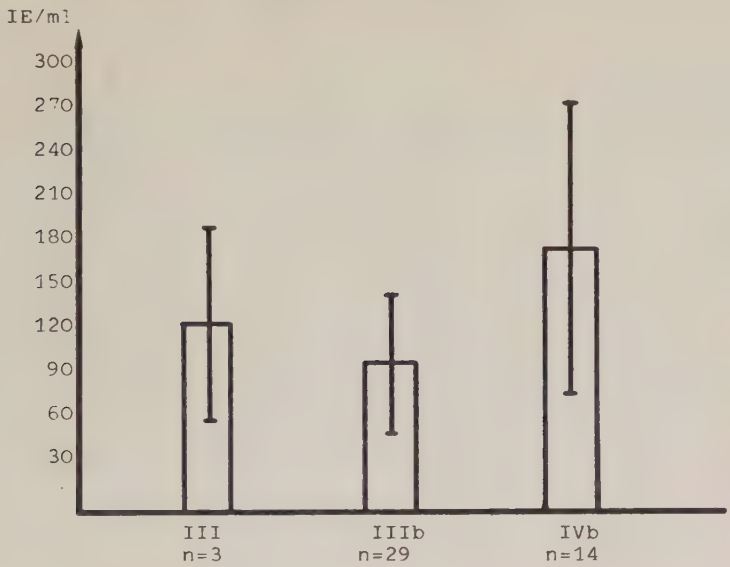
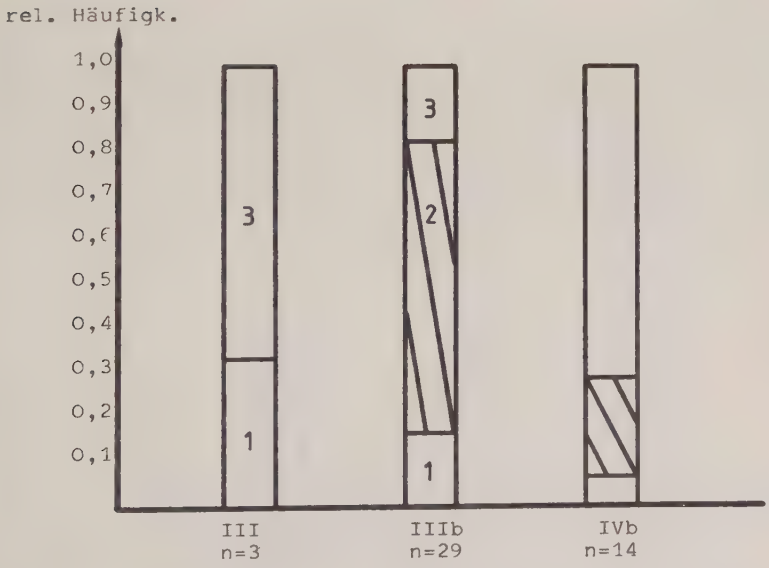


Abb.42



1) <58 IE/ml 2) 58-142 IE/ml 3) >142 IE/ml

Abbildung 41
führt den Mittelwert und die Standardabweichung des IgA in Abhängigkeit vom Tumorstadium bei Lymphogranulomatose auf. Nur der Mittelwert im Stadium IVb liegt über dem Normbereich. Die Standardabweichung liegt in allen Tumorstadien über dem Normwert. Der Mittelwert im Stadium IVb liegt mit 180 IE/ml um 80 IE/ml höher als im Stadium IIIb. Die Standardabweichung liegt mit 100 im Stadium IVb um 51 höher gegenüber Stadium IIIb. Bei Organbefall wird sowohl Mittelwert als auch Standardabweichung in etwa zu gleichen Anteilen größer. Die B - Symptomatik zeigt mit 100 IE/ml einen Abfall des Mittelwertes um 28 IE/ml im Stadium III, und die Standardabweichung wird, da sie positiv mit der Lage des Mittelwertes korreliert, um 18 verringert.

Abbildung 42
zeigt die Verteilung des IgA in Abhängigkeit vom Tumorstadium bei Lymphogranulomatose unter Berücksichtigung des schraffierten Normbereichs. Stadium III hat keinen Meßwert im Normbereich liegen. 33% liegen hier unterhalb der Norm. Im Stadium IIIb und IVb befinden sich 17% und 7% unterhalb, 66% und 21% im sowie 17% und 72% oberhalb des Normbereichs.

Abb.43

8. IgA, Verhalten in Abhängigkeit vom Tumor - Typ

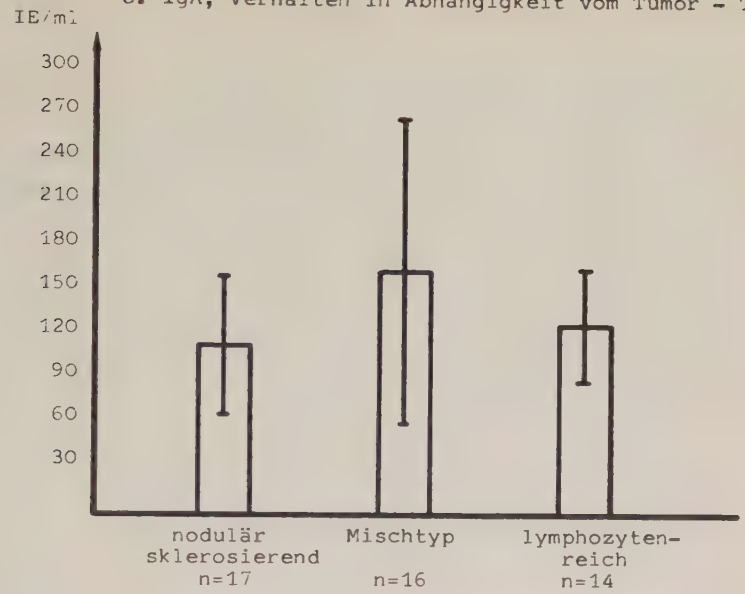


Abb.44

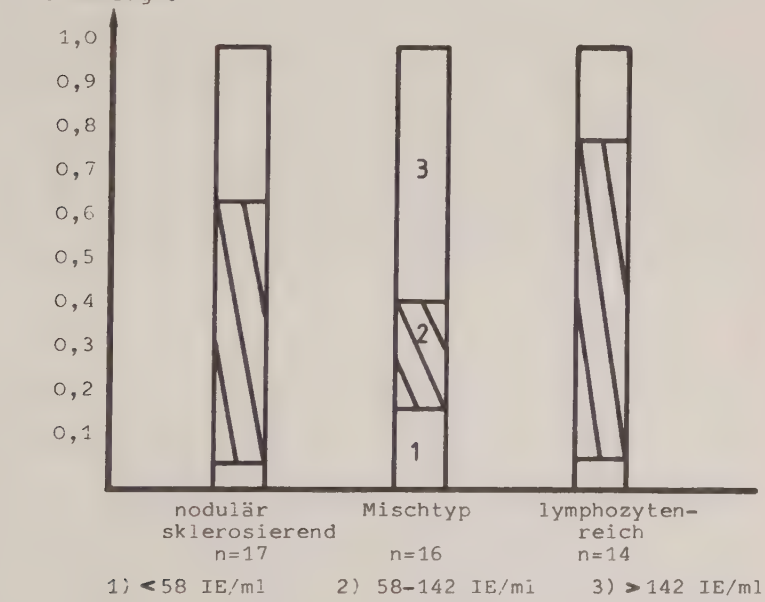


Abbildung 43

stellt Mittelwert und Standardabweichung des IgA in Abhängigkeit vom Tumor - Typ bei Lymphogranulomatose dar. Der nodulär sklerosierende Typ und der lymphozytenreiche Typ liegen mit einem Mittelwert von 116 IE/ml und 129 IE/ml in der oberen Hälfte des Normbereichs. Der Mischtyp liegt mit 163 IE/ml über dem Normbereich. Die Standardabweichung ist bei allen 3 Tumor - Typen über der Norm. Auch hier ist die positive Korrelation mit der Lage des Mittelwertes erkennbar. Am größten ist sie mit 104 beim Mischtyp, dann folgt der nodulär sklerosierende Typ mit 48 und der lymphozytenreiche Typ mit 38.

Abbildung 44

gibt die Verteilung des IgA in Abhängigkeit vom Tumor - Typ bei Lymphogranulomatose unter Berücksichtigung des schraffierten Normbereichs wieder. Alle 3 Tumor - Typen weisen Werte unterhalb, im und oberhalb des Normbereichs auf. Der Mischtyp hat den größten Anteil der Werte mit 57% oberhalb des Normbereichs liegen und nur 25% befinden sich im Normbereich, während sich beim lymphozytenreichen und nodulär sklerosierenden Typ der größte Anteil mit 72% und 59% im Normbereich befinden und nur 7% und 6% unterhalb des Normbereichs liegen.

Abb.45

9. IgG, Verhalten in Abhängigkeit vom Tumorstadium

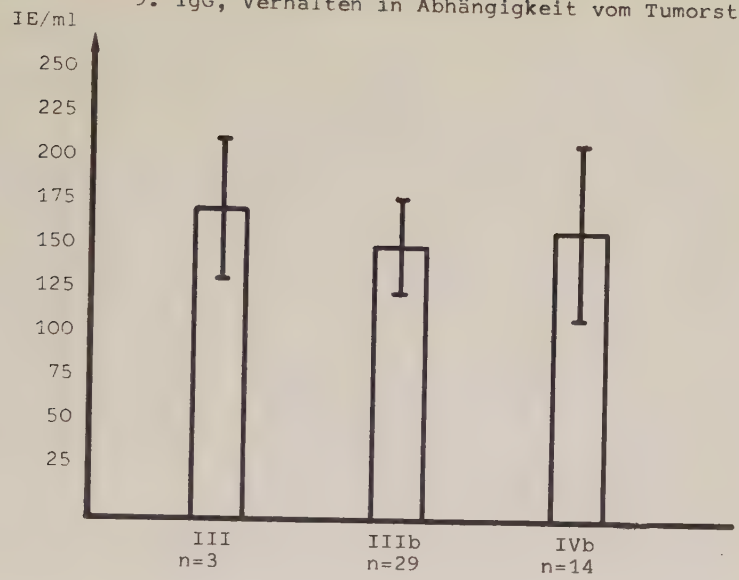
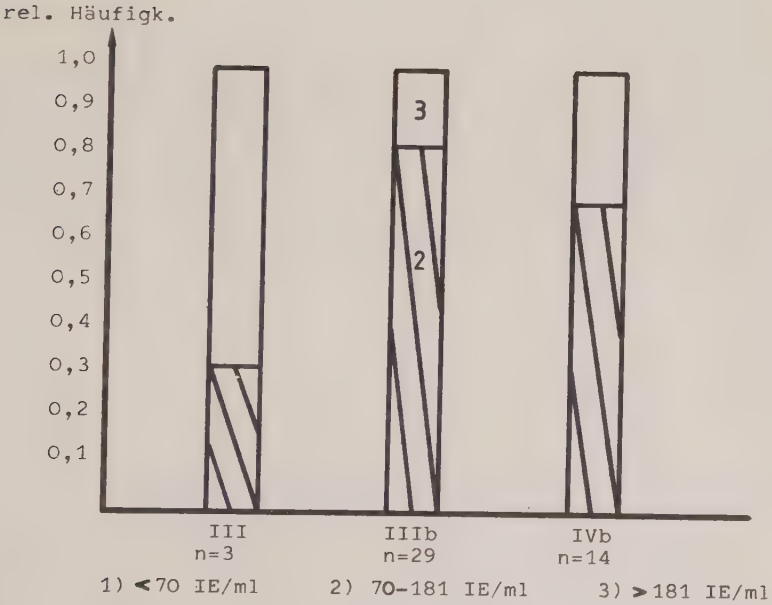


Abb.46



1) < 70 IE/ml 2) 70-181 IE/ml 3) > 181 IE/ml

Abbildung 45

stellt Mittelwert und Standardabweichung des IgG in Abhängigkeit vom Tumorstadium bei Lymphogranulomatose dar. Alle Mittelwerte liegen in der oberen Hälfte des Normbereichs. Die Standardabweichung nimmt mit 27 im Stadium IIIb den Normwert an, im Stadium III und IVb liegt sie über der Norm. Stadium IVb liegt mit 164 IE/ml als Mittelwert um 8 IE/ml über dem von Stadium IIIb. Die Standardabweichung beträgt im Stadium IVb 50, sie ist um 23 gegenüber der im Stadium IIIb höher. Bei Organbefall steigt der Mittelwert nur unwesentlich, jedoch die Streuung der einzelnen Werte wird annähernd doppelt so groß. Die B - Symptomatik im Stadium III verursacht einen Abfall des Mittelwertes um 17 IE/ml auf 156 IE/ml, und die Standardabweichung fällt um 14 auf den Normwert.

Abbildung 46

führt die Verteilung des IgG in Abhängigkeit vom Tumorstadium bei Lymphogranulomatose unter Berücksichtigung des schraffierten Normbereichs auf. Kein Meßwert liegt unterhalb des Normbereichs. Mit 67% liegt der größte Anteil der Werte im Stadium III oberhalb des Normbereichs. Im Stadium IIIb und IVb befindet sich die Mehrzahl der Meßwerte mit 83% und 71% im Normbereich.

Abb.47

10. IgG, Verhalten in Abhängigkeit vom Tumor - Typ

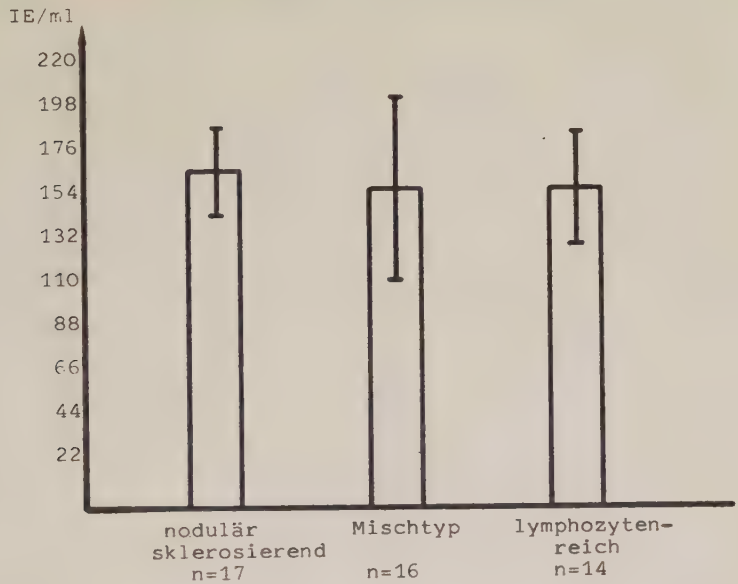


Abb.48

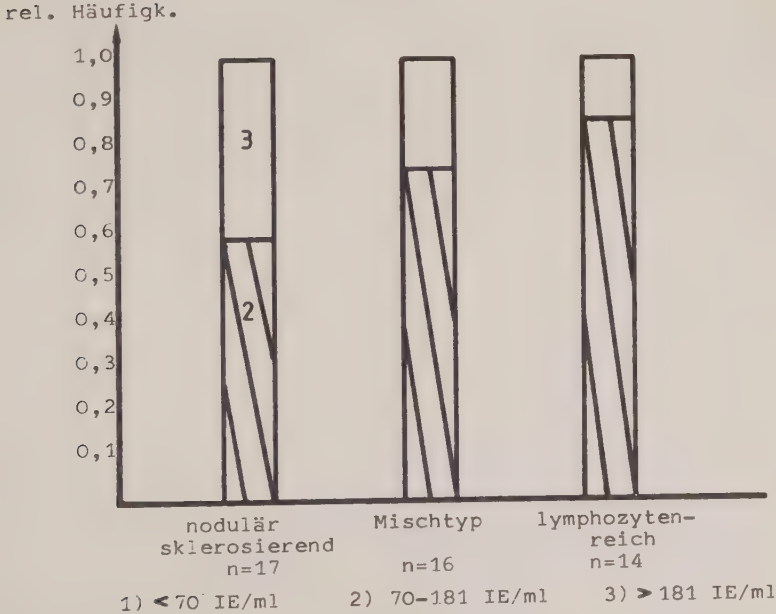


Abbildung 47

zeigt Mittelwert und Standardabweichung des IgG in Abhängigkeit vom Tumor - Typ bei Lymphogranulomatose. Alle Mittelwerte liegen im oberen Normbereich. Die Tumor - Typen weisen mit 170 IE/ml beim nodulär sklerosierenden Typ und 161 IE/ml beim Mischtyp und lymphozytenreichen Typ annähernd gleiche Werte auf. Die Standardabweichung ist beim Mischtyp mit 47 am größten, während sie beim nodulär sklerosierenden Typ 25 und beim lymphozytenreichen Typ 30 beträgt.

Abbildung 48

gibt die Verteilung des IgG in Abhängigkeit vom Tumor - Typ bei Lymphogranulomatose unter Berücksichtigung des schraffierten Normbereichs wieder. Kein Meßwert liegt unterhalb des Normbereichs. Bei allen 3 Tumor - Typen liegt über die Hälfte der Meßwerte im Normbereich. Beim lymphozytenreichen Typ ist der Anteil im Normbereich mit 86% am höchsten, gefolgt vom Mischtyp mit 75% und vom nodulär sklerosierenden Typ mit 59%.

Abb.49

11. IgM, Verhalten in Abhängigkeit vom Tumorstadiu

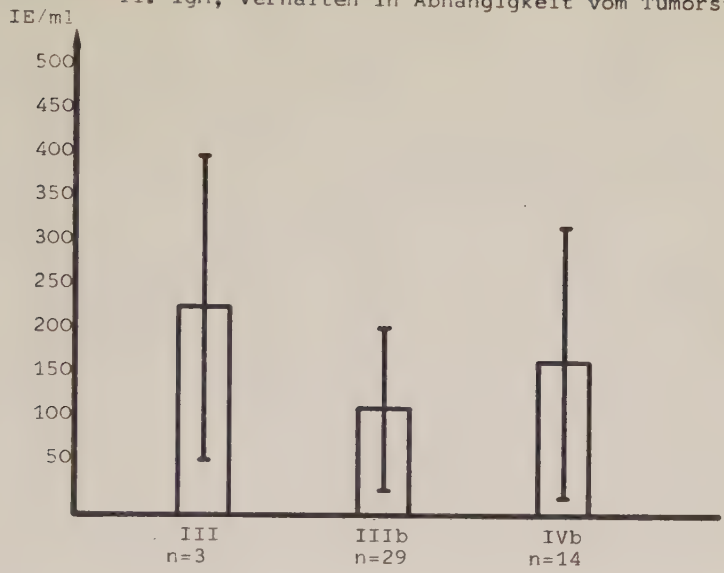
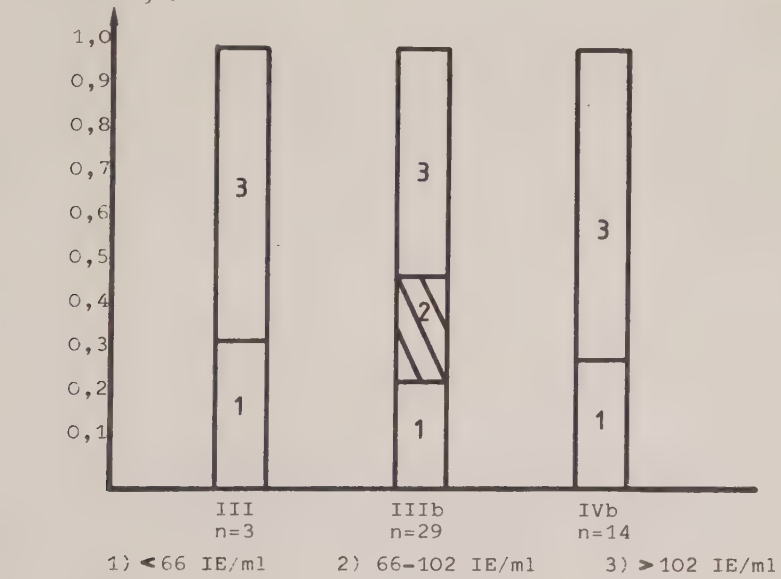


Abb.50



1) < 66 IE/ml 2) 66–102 IE/ml 3) > 102 IE/ml

Abbildung 49

stellt Mittelwert und Standardabweichung des IgM in Abhängigkeit vom Tumorstadium dar. Sowohl Mittelwert als auch Standardabweichung liegen in allen Tumorstadien über der Norm. Im Stadium IVb liegt der Mittelwert mit 177 IE/ml um 57 IE/ml über dem im Stadium IIIb, während die Standardabweichung eine positive Korrelation mit der Lage des Mittelwertes aufweist und im Stadium IVb mit 156 um 62 über der im Stadium IIIb liegt. Bei Organbefall steigt also Mittelwert und Standardabweichung in gleichem Maße an. Die B - Symptomatik im Stadium III weist mit 120 IE/ml einen um 114 IE/ml niedrigeren Mittelwert und mit 94 eine um 79 niedrigere Standardabweichung auf. Mittelwert und Standardabweichung werden durch die B - Symptomatik zu etwa gleichem Anteil deutlich gesenkt.

Abbildung 50

zeigt die Verteilung des IgM in Abhängigkeit vom Tumorstadium bei Lymphogranulomatose unter Berücksichtigung des schraffierten Normbereichs. Nur im Stadium IIIb befinden sich mit 24% Meßwerte im Normbereich, wobei sich ebenfalls 24% unter der Norm befinden. Stadium III und IVb weisen 33% und 29% der Werte unter der Norm auf. Der übrige Anteil liegt in beiden Fällen über der Norm.

Abb.51

12. IgM, Verhalten in Abhängigkeit vom Tumor - Typ

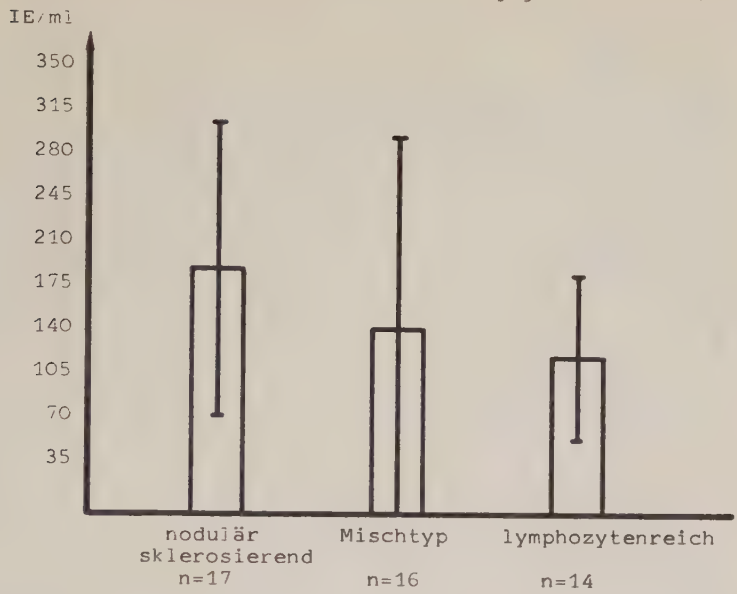


Abb.52

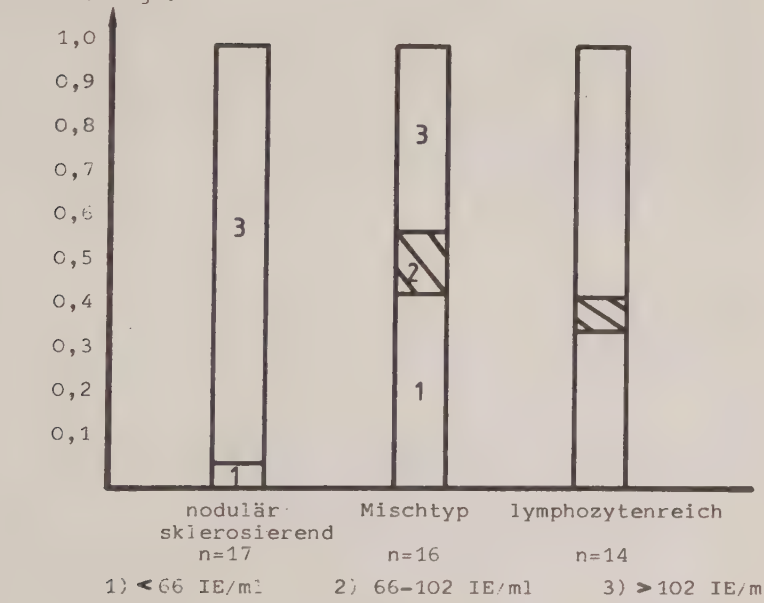


Abbildung 51

führt Mittelwert und Standardabweichung des IgM in Abhängigkeit vom Tumor - Typ bei Lymphogranulomatose auf. Die Mittelwerte aller 3 Tumor - Typen liegen über dem Normbereich. Beim nodulär sklerosierenden Typ liegt er mit 192 IE/ml am höchsten, beim Mischtyp beträgt er 145 IE/ml und beim lymphozytenreichen Typ beträgt er 126 IE/ml. Die Standardabweichung ist bei den Tumor - Typen weit über der Norm von 9. Am höchsten ist sie mit 153 beim Mischtyp, gefolgt vom nodulär sklerosierenden Typ mit 118 und dem lymphozytenreichen Typ mit 66.

Abbildung 52

stellt die Verteilung des IgM in Abhängigkeit vom Tumor - Typ bei Lymphogranulomatose unter Berücksichtigung des schraffierten Normbereichs dar. Beim nodulär sklerosierenden Typ liegt kein Meßwert im Normbereich, jedoch liegen 94% der Werte oberhalb des Normbereichs. Beim Mischtyp und lymphozytenreichen Typ befinden sich 44% und 36% unter, 12% und 7% im sowie 44% und 57% über dem Normbereich.

Anb.33

13. Lagefaktor des Mittelwertes und Streuungsfaktor bei den einzelnen Proteinen in Abhängigkeit vom Tumorstadium

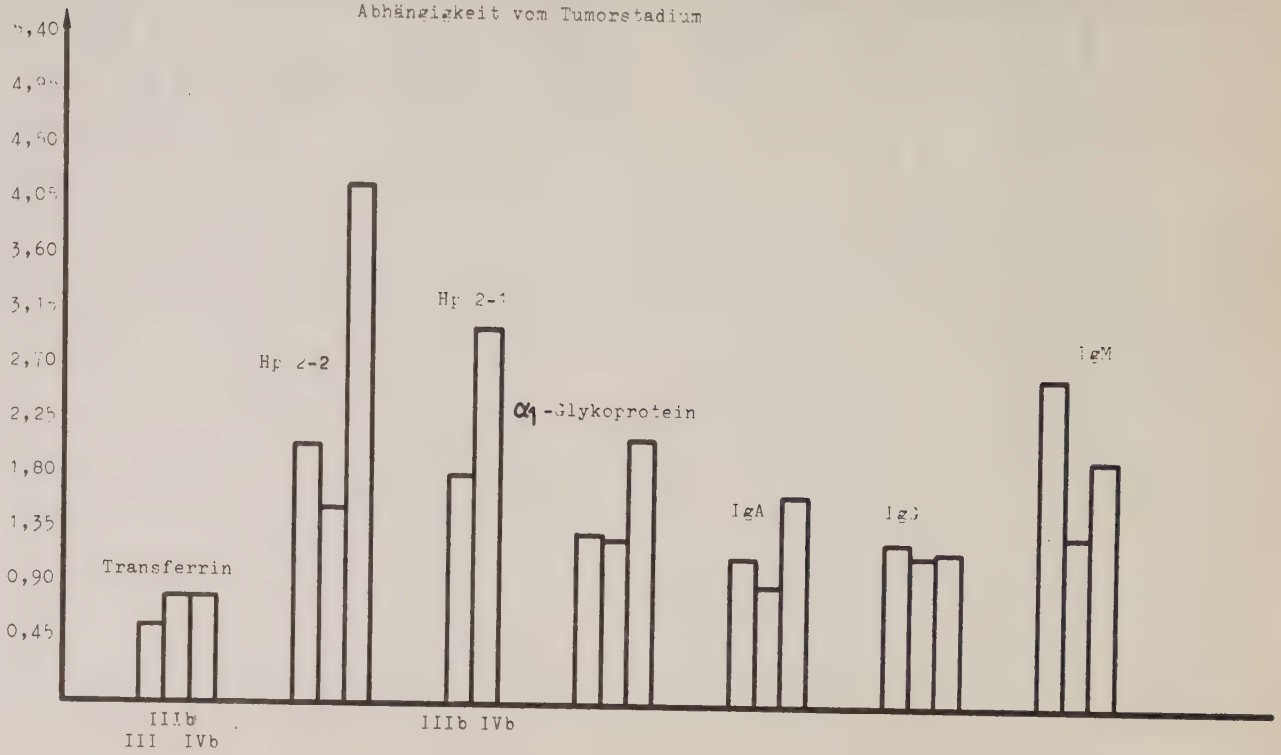


Abb. 24

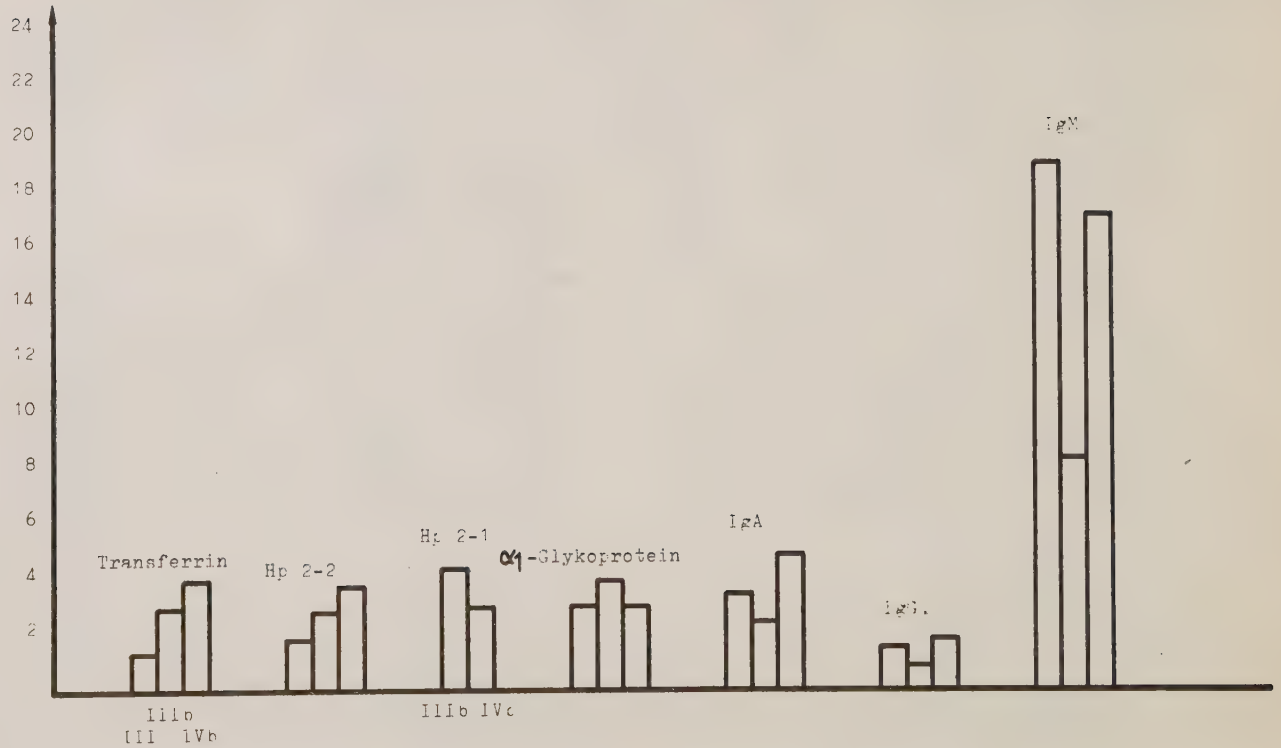

24
22
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
Transferrin
Hp 2-2
Hp 2-1
α1-Glykoprotein
IgA
IgM
III
IIIb
IVb
IIIb IVc

Abbildung 53

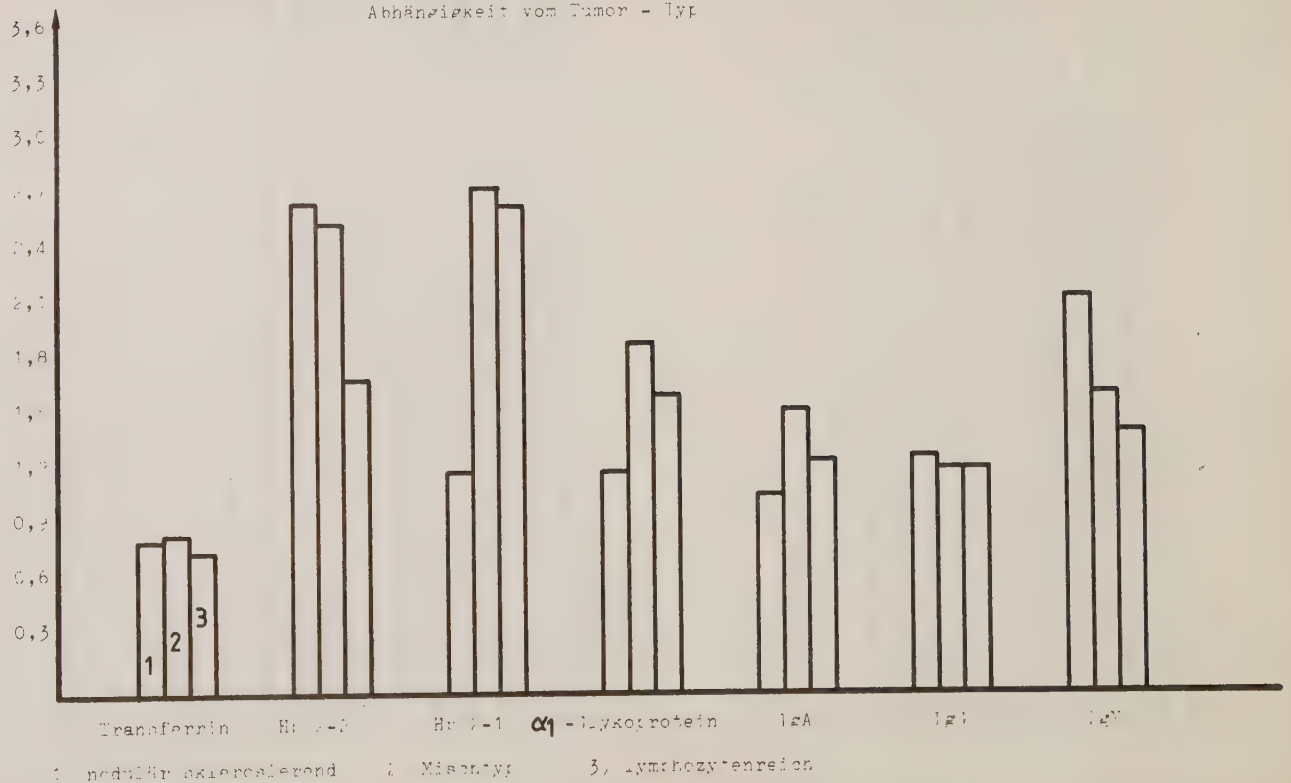
zeigt eine vergleichende Darstellung der Lagefaktoren der Mittelwerte bei Lymphogranulomatose in Abhängigkeit von den einzelnen Tumorstadien bei verschiedenen Proteinen. Die höchsten Lagefaktoren weist Hp 2-2 und Hp 2-1 im Stadium IVb mit 4,43 und 3,21 auf, gefolgt vom IgM im Stadium III mit 2,78 und dem α_1- sauren Glykoprotein im Stadium IVb mit 2,26. Die übrigen Werte liegen zwischen 2,23 beim Haptoglobin 2-2 und 0,66 beim Transferrin (beide im Stadium III). Die niedrigsten Werte haben die 3 Stadien des Transferrin. Sie erreichen nicht den Mittelwert der Norm von 1. IgA und IgG weisen etwa den gleichen Bereich des Lagefaktors des Mittelwertes auf.

Abbildung 54

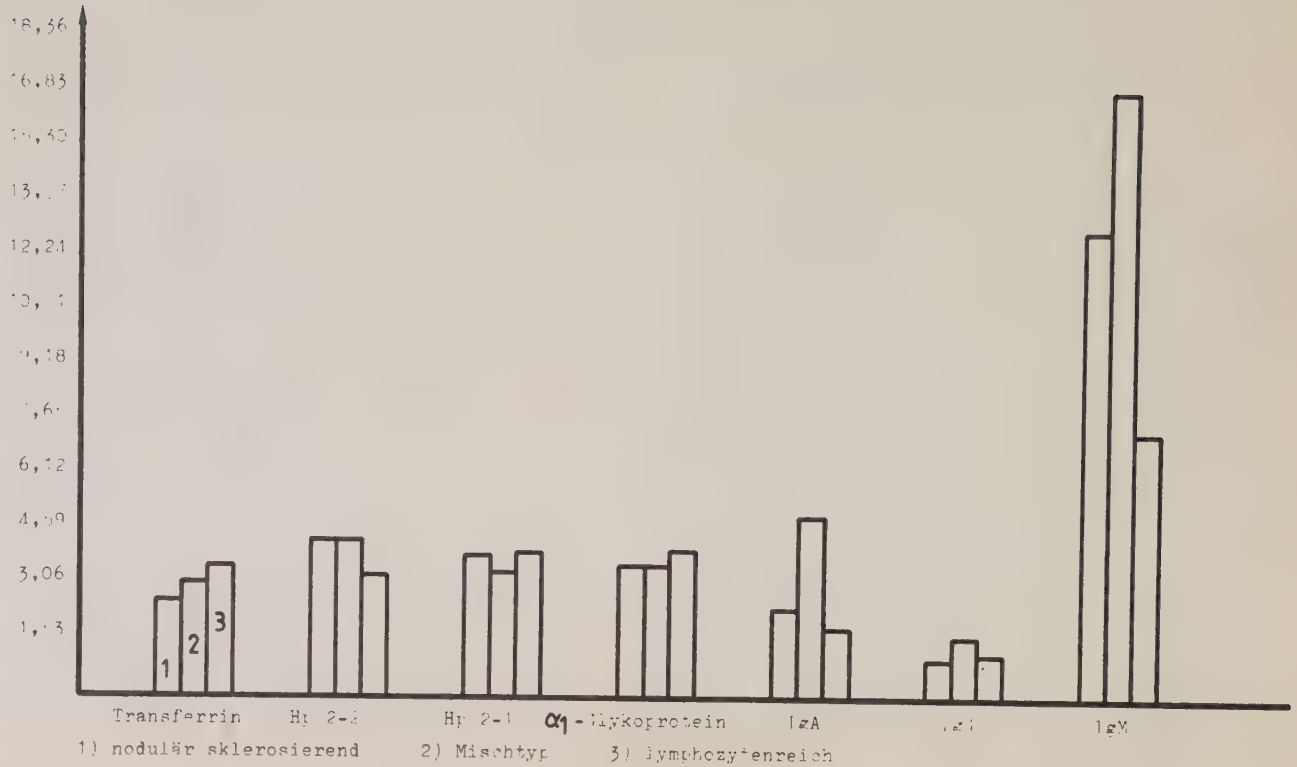
stellt vergleichend unter den verschiedenen Proteinen die Streuungsfaktoren in Abhängigkeit von den einzelnen Tumorstadien bei Lymphogranulomatose dar. Eindeutig die größte Streuung der Untersuchungswerte haben alle Stadien des IgM mit einem Streuungsfaktor von 19, 10 und 17 in den Stadien III, IIIb und IVb. Einheitlich niedrige Streuungswerte zeigt IgG in allen 3 Stadien mit 1,48, 1 und 1,8 in den Stadien III, IIIb und IVb. Im Stadium III ist die Streuung mit 1,48 und 1,19 beim Haptoglobin 2-2 und Transferrin auffallend gering. Die übrigen Proteine weisen in ihren Stadien Streuungswerte von 2,33 beim IgA im Stadium IIIb bis 4,78 im Stadium IVb auf.

Abb. 22

14. Lagefaktor des Mittelwertes und Streuungsfaktor bei den einzelnen Proteinen in Abhängigkeit vom Tumor - Typ



Anm.: 6



1) nodulär sklerosierend 2) Mischtyp 3) lymphozytenreich

Abbildung 55

zeigt eine vergleichende Darstellung der Lagefaktoren der Mittelwerte bei Lymphogranulomatose in Abhängigkeit vom Tumor - Typ bei verschiedenen Proteinen. Die höchsten Lagefaktoren weist der Mischtyp mit 2,9 und der lymphozytenreiche Typ mit 2,8 beim Haptoglobin 2-1 auf, gefolgt vom nodulär sklerosierenden Typ und Mischtyp beim Hp 2-2 mit 2,78 und 2,69. Der nodulär sklerosierende Typ beim IgM ist mit 2,29 ebenfalls noch hoch. Alle 3 Tumor - Typen bilden beim Transferrin mit 0,8 beim lymphozytenreichen Typ, 0,85 beim nodulär sklerosierenden Typ und 0,92 beim Mischtyp die niedrigsten Werte. Die verbleibenden Werte liegen zwischen 1,16 beim nodulär sklerosierenden Typ (IgA) und 2 beim Mischtyp (α_1- saures Glykoprotein). Kein Tumor - Typ nimmt bei allen Proteinen nur die höchsten oder nur die niedrigsten Werte an.

Abbildung 56

führt die vergleichende Darstellung der Streuungsfaktoren bei Lymphogranulomatose in Abhängigkeit vom Tumor - Typ bei verschiedenen Proteinen auf. Der Mischtyp beim IgM hat die größte Streuung mit 17, gefolgt vom nodulär sklerosierenden Typ mit 13 und dem lymphozytenreichen Typ mit 7,3. Die niedrigsten Streuungsfaktoren kommen bei den 3 Tumor - Typen des IgG vor mit 0,9 beim nodulär sklerosierenden Typ, 1,1 beim lymphozytenreichen Typ und 1,7 beim Mischtyp. Die übrigen Proteine haben Streuungsfaktoren zwischen 1,8 beim lymphozytenreichen Typ und 4,9 beim Mischtyp (beide IgA).

Abb.57

15. Verhalten der einzelnen Proteine unter a) zytostatischer Therapie und b) ohne zytostatische Therapie bei Patienten mit Lymphogranulomatose

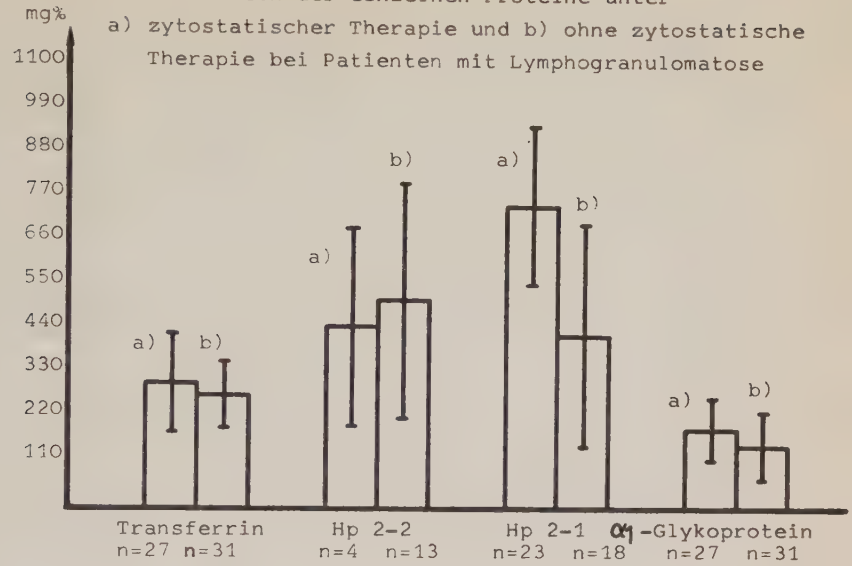


Abb.58

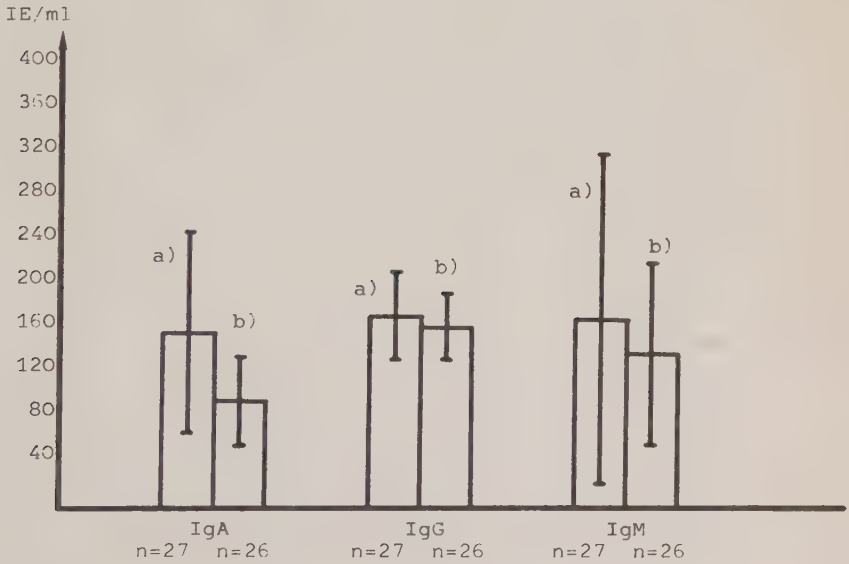


Abbildung 57 und 58

stellen Mittelwert und Standardabweichung der einzelnen Proteine von Patienten mit Lymphogranulomatose dar, die a) zytostatisch und b) nicht zytostatisch behandelt wurden. Beide Patientengruppen weisen beim Transferrin einen Mittelwert auf, der sich in der unteren Hälfte des Normbereichs befindet. Mit 292 mg% liegt die zytostatisch behandelte Gruppe gering über der ohne Zytostatika mit 262 mg%. Die Standardabweichung ist bei der zytostatisch behandelten Gruppe mit 119 und der nicht zytostatisch behandelten Gruppe mit 82 beträchtlich über der Norm. Die höhere Streuung in Gruppe a läßt sich aufgrund des höheren Mittelwertes erklären. Haptoglobin 2-2 zeigt einen Mittelwert von 431 mg% in Gruppe a und 493 mg% in Gruppe b. Unter Berücksichtigung der großen Streuung ist die Differenz zwischen beiden Gruppen nicht signifikant. Die Mittelwerte und die Standardabweichung in beiden Gruppen liegen deutlich über der Norm. Die Streuung beträgt in Gruppe a 235 und in Gruppe b 284. Der Unterschied ist durch den höheren Mittelwert in Gruppe b erklärbar. Der Mittelwert des Haptoglobin 2-1 differiert in beiden Gruppen sehr. Mit 709 mg% in der zytostatisch behandelten Gruppe a und 405 mg% bei der nicht zytostatisch behandelten Gruppe b liegen beide Mittelwerte über dem oberen Normwert von 363 mg%. Hp 2-1 liegt in Gruppe a somit deutlich höher als in Gruppe b. Die Streuung der Werte verhält sich genau umgekehrt wie der Mittelwert. Sie ist mit 261 in Gruppe b höher als in Gruppe a mit 210. Unter Berücksichtigung dieser hohen Streuung ist die Differenz zwischen beiden Gruppen hinsichtlich ihres Mittelwertes signifikant, jedoch nicht bezüglich ihrer Einzelwerte. Mit 184 mg% in Gruppe a und 147 mg% in Gruppe b beim α_1 - sauren Glykoprotein liegen beide Mittelwerte über dem Normbereich. Die Standardabweichung in Gruppe a mit 73 und Gruppe b mit 84 ist ebenfalls über der Norm. Der Mittelwert des IgA liegt in Gruppe a mit 151 IE/ml signifikant über dem von Gruppe b mit 92 IE/ml. Der obere Normwert des IgA liegt bei 142 IE/ml. Die Standardabweichung liegt mit 86 in Gruppe a und 42 in Gruppe b über der Norm. Das unterschiedliche Streuungsverhalten ist aufgrund der unterschiedlichen Mittelwerte erklärbar. Berücksichtigt man

die Streuung der einzelnen Werte, so ist die signifikante Differenz der Mittelwerte zwischen Gruppe a und b nur für den Mittelwert und nicht für den Einzelwert gültig. Der Mittelwert des IgG liegt mit 163 IE/ml in Gruppe a und mit 155 IE/ml in Gruppe b in der oberen Hälfte des Normbereichs. Die Standardabweichung beträgt in Gruppe a 42 und in Gruppe b 28. Auch hier ist die größere Streuung in Gruppe a aufgrund des höheren Mittelwertes zu erklären. Der Unterschied zwischen Gruppe a und b bezüglich ihres Mittelwertes und ihrer Standardabweichung ist beim IgG vernachlässigbar gering. Mit 162 IE/ml in Gruppe a und 131 IE/ml in Gruppe b differieren die Mittelwerte beim IgM. Beide Werte liegen über dem Normbereich von 66-102 IE/ml. Die extrem hohe Standardabweichung von 143 in Gruppe a und 79 in Gruppe b macht die Differenz der Mittelwerte zwischen beiden Gruppen für den Einzelwert bedeutungslos. Die große Streuungsdifferenz ist nur teilweise durch die verschiedenen Mittelwerte der beiden Gruppen zu erklären.

Abb.59

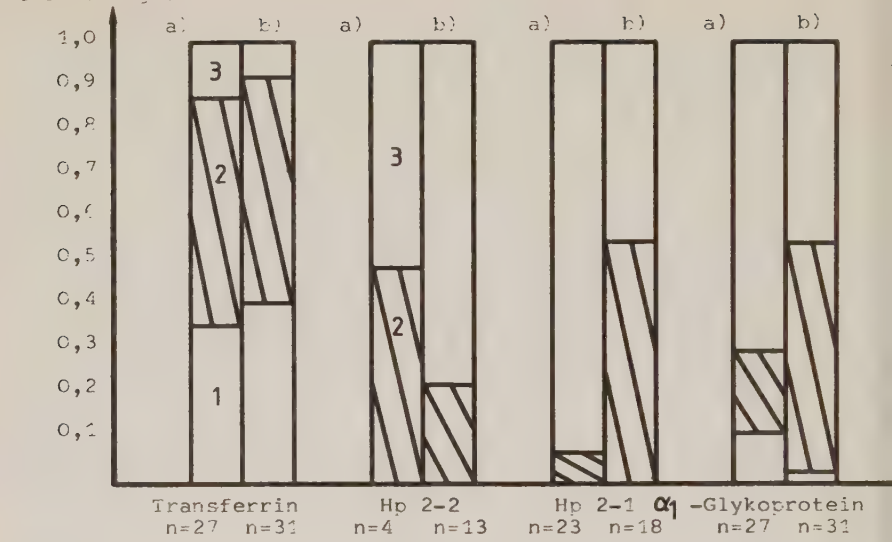
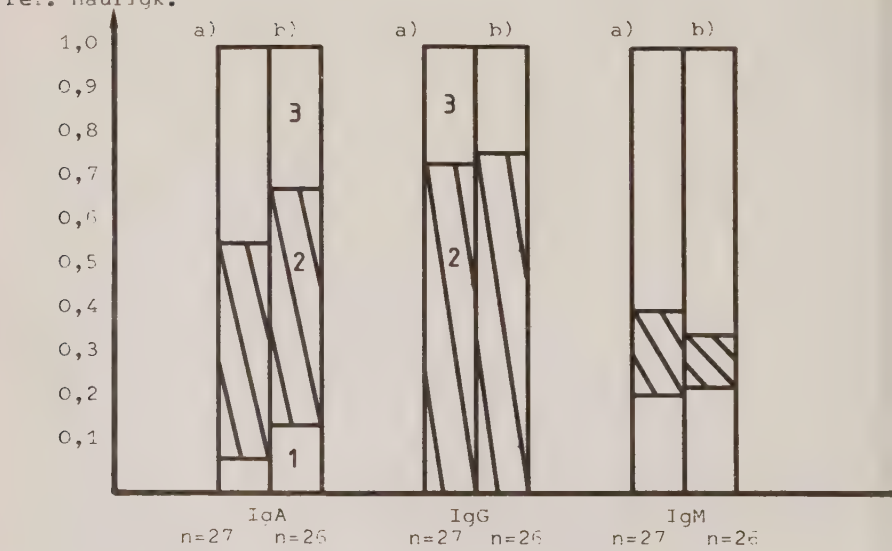


Abb.60



1) unterhalb des Normbereichs 2) Normbereich (schraffiert)
3) oberhalb des Normbereichs

Abbildung 59 und 60

führen die Verteilung der einzelnen Proteine bei Lymphogranulomatose unter Berücksichtigung des schraffierten Normbereichs bei a) zytostatischer Therapie und b) ohne zytostatische Therapie auf. Mit 52% in Gruppe a und b befinden sich beim Transferrin gleiche Anteile im Normbereich. Während unterhalb des Normbereichs in Gruppe a 37% liegen, so sind es in Gruppe b 42%. Der geringe Unterschied zwischen beiden Gruppen beim Transferrin ist aus der Abbildung ersichtlich. Beim Haptoglobin 2-2 liegen in beiden Gruppen keine Meßwerte unterhalb des Normbereichs.In Gruppe a befinden sich 50% und in Gruppe b 23% der Meßwerte im Normbereich. Auch beim Haptoglobin 2-1 liegen keine Werte unterhalb des Normbereichs. In Gruppe a liegen 8% und in Gruppe b 56% der Werte im Normbereich. Beim α_1- sauren Glykoprotein liegen in Gruppe a 70% und in Gruppe b 45% über, 19% und 52% im sowie 11% und 3% unter dem Normbereich. Beim IgA liegen in Gruppe a 48% und in Gruppe b 54% aller Werte im, 7% und 15% unterhalb sowie 45% und 31% über dem Normbereich. Das IgG hat keinen Meßwert unterhalb des Normbereichs liegen. Der überwiegende Anteil der Meßwerte liegt in beiden Gruppen im Normbereich. In Gruppe a liegen 74% und in Gruppe b 77% der Werte im Normbereich. Das IgM weist den größten Anteil der Meßwerte außerhalb des Normbereichs auf. In Gruppe a befinden sich 22% und in Gruppe b 23% unterhalb, 19% und 12% innerhalb und 59% bezw. 65% oberhalb des Normbereichs.

Abb.61

16. Darstellung der Korrelation zwischen Serumkonzentration und zytostatischem Behandlungsfaktor bei den einzelnen Proteinen

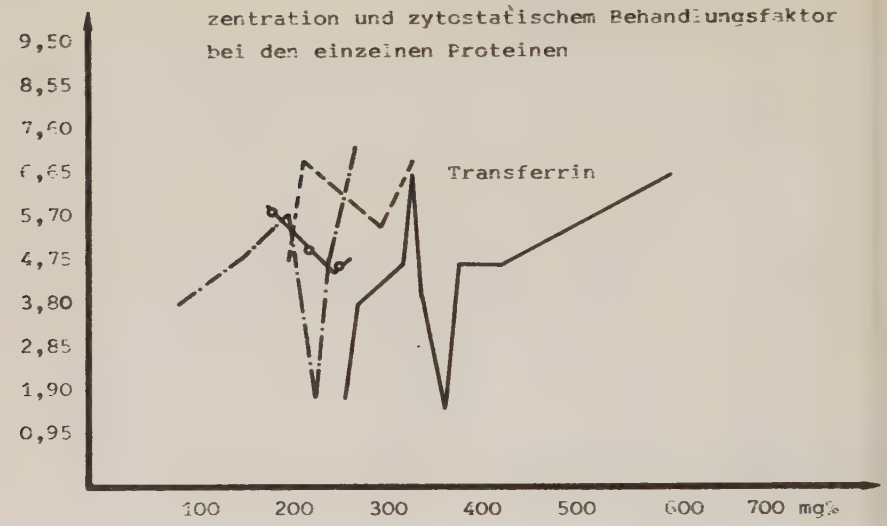


Abb.62

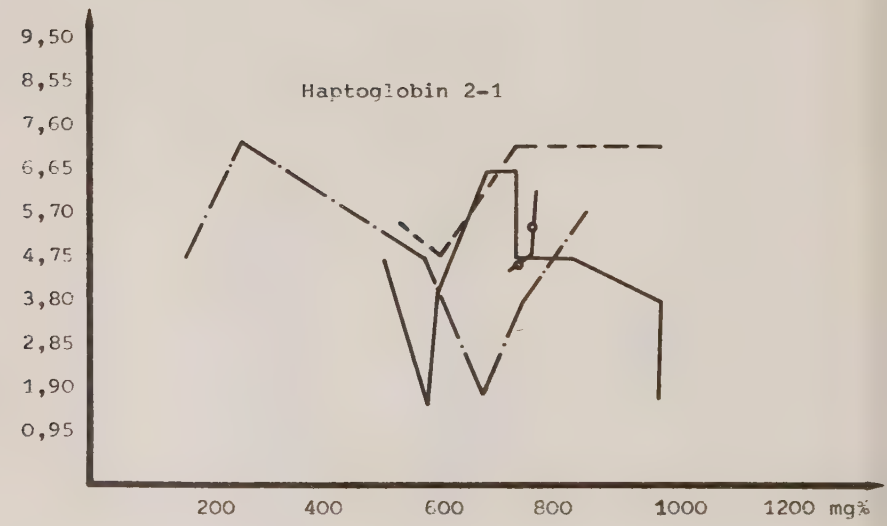


Abb.63

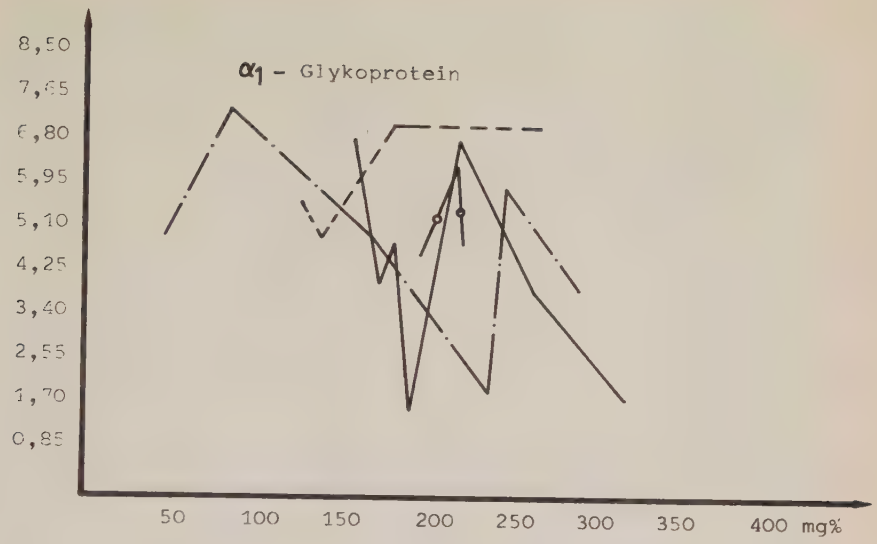

8,50
7,65
6,80
5,95
5,10
4,25
3,40
2,55
1,70
0,85
α1 - Glykoprotein
50
100
150
200
250
300
350
400 mg%

Abb.64

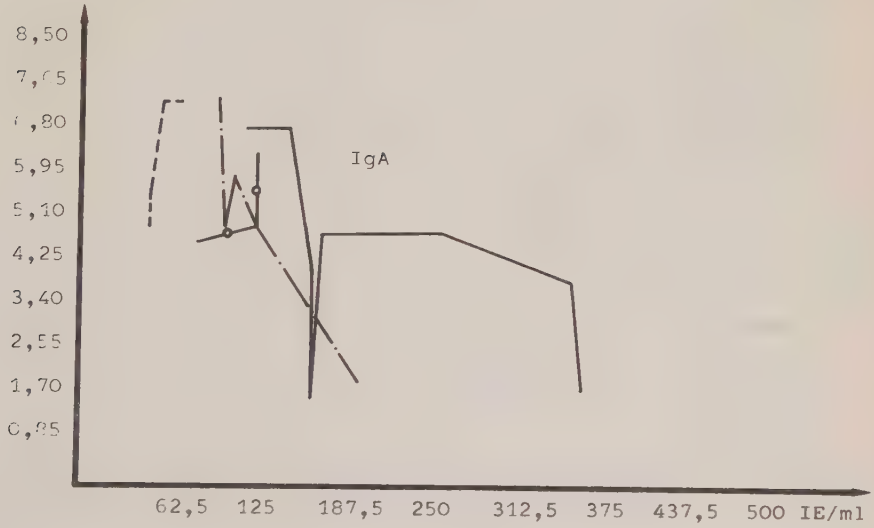

8,50
7,65
6,80
5,95
5,10
4,25
3,40
2,55
1,70
0,85
IgA
62,5
125
187,5
250
312,5
375
437,5
500 IE/ml

Abb.65

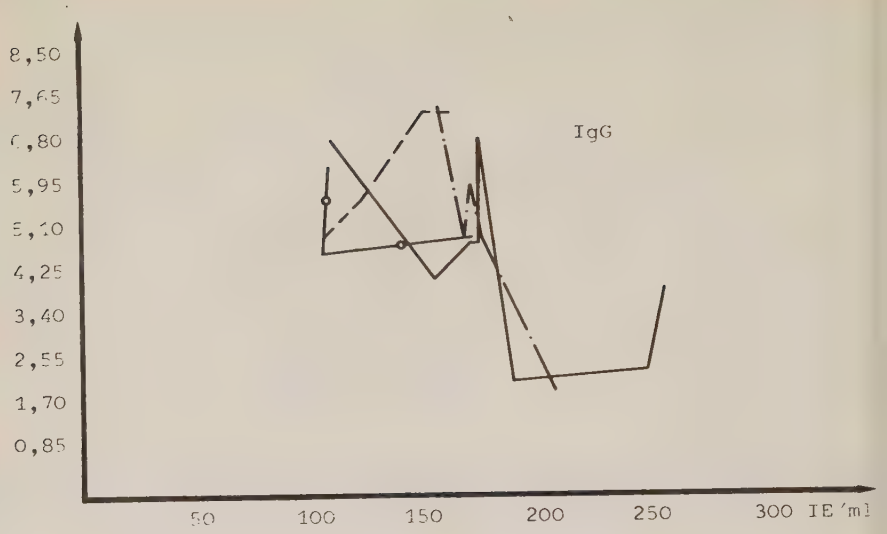
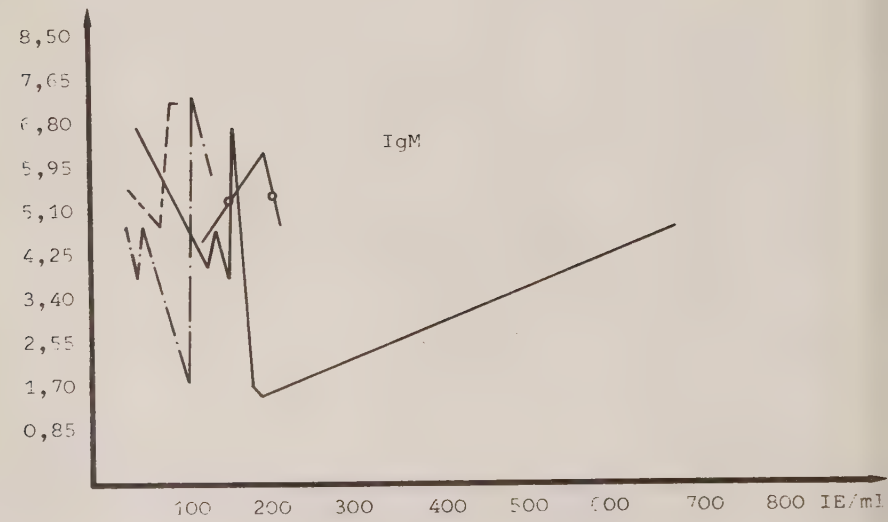

8,50
7,65
6,80
5,95
5,10
4,25
3,40
2,55
1,70
0,85
IgG
50
100
150
200
250
300 IE/ml

Abb.66


8,50
7,65
6,80
5,95
5,10
4,25
3,40
2,55
1,70
0,85
IgM
100
200
300
400
500
600
700
800 IE/ml

Abbildungen 61-66

zeigen die Korrelation zwischen der Serumkonzentration der einzelnen Proteine und dem zytostatischen Behandlungsfaktor bei 4 Patienten mit Lymphogranulomatose, welche über einen Zeitraum von 4-23 Monaten unter zytostatischer Behandlung standen. Das Alter der 3 männlichen und des einen weiblichen Patienten lag zwischen 21-42 Jahren. Zwei lymphozytenreiche, 1 lymphozytenarmer Typ und 1 Mischtyp wiesen die Patienten auf und Stadium IIIb ist 2 mal, Stadium IV und IVb je einmal vorhanden. Abbildung 61 stellt das Verhalten des Transferrin dar. Bei allen 4 Patienten ist keine Korrelation zwischen zytostatischem Behandlungsfaktor und der Serumkonzentration des Transferrin erkennbar. Bei annähernd gleichem zytostatischem Behandlungsfaktor differiert die Serumkonzentration der einzelnen Meßwerte bis zu 390 mg%. Bei hohem als auch bei niedrigem Behandlungsfaktor streuen die Konzentrationswerte stark. Das Verhalten des Haptoglobin 2-1 ist in Abbildung 62 dargestellt. Auch hier ist keine Korrelation zu erkennen. Die Streuung der Konzentrationswerte ist sowohl bei hohem wie bei niedrigem Behandlungsfaktor hoch. Bei annähernd gleichem Faktor - Wert streuen die Untersuchungswerte bis zu 730 mg%. Abbildung 63 zeigt für das α_1 - saure Glykoprotein das gleiche Verhalten wie aus Abbildung 62 für das Haptoglobin 2-1 ersichtlich ist. Kein ruhiges und gleichförmiges Verhalten der Kurvenverläufe ist der Abbildung zu entnehmen. Hier differiert die Serumkonzentration bis zu 185 mg% bei annähernd gleichem Faktor - Wert. Sowohl bei hohem wie bei niedrigem Faktor - Wert streuen die Konzentrationswerte stark. Abbildung 64 führt das Verhalten von IgA auf. Bis zu 210 IE/ml streuen die Meßwerte bei annähernd gleichem Behandlungsfaktor. Bei hohem Behandlungsfaktor streuen die Untersuchungswerte etwas geringer als bei niedrigem. Auch hier ist keine Korrelation darstellbar. In Abbildung 65 sind bei hohen Faktor - Werten die Konzentrationen der einzelnen Werte relativ niedrig und bei kleinen Faktor - Werten liegen die Konzentrationswerte hoch. Die einzelnen Werte streuen bis zu 100 IE/ml

bei annähernd gleichem Behandlungsfaktor. Sowohl bei hohen wie bei niedrigen Faktor - Werten ist die Streuung der Konzentrationswerte in etwa gleich groß. Es ist keine Korrelation zwischen Serumkonzentration und zytostatischem Behandlungsfaktor beim IgG erkennbar. Keine Korrelation ist ebenfalls beim IgM aus Abbildung 66 ersichtlich. Bis zu 590 IE/ml variiert die Serumkonzentration bei annähernd gleichem Behandlungsfaktor. Die Streuung der einzelnen Werte ist sowohl bei hohen wie niedrigen Faktor - Werten nicht wesentlich verändert. Der unruhige und ungleichförmige Kurvenverlauf ist wie bei allen dargestellten Proteinen auffallend.

VI. D I S K U S S I O N

A Bronchialkarzinom

Da alle untersuchten Proteine einerseits im Körper synthetisiert und andererseits abgebaut bezw. mehr oder weniger ausgeschieden werden, so läßt sich im Regelfall der Körperpool als Resultante zwischen Synthese und Abbau und die Serumkonzentration als Ergebnis von Synthese- und Speichervorgängen sowie Freisetzungs-, Verteilungs- und Abbaumechanismen erklären. Wo nun bei den einzelnen Proteinen die jeweiligen regulierenden Angriffspunkte im Regelkreis liegen, ist noch weitgehend unklar. Vor allem die Rangfolge hinsichtlich der Bedeutung der einzelnen Angriffsorte und deren unspezifische oder spezifische Reaktion auf bestimmte Stimuli ist ungewiß.Für diagnostische, prognostische und therapeutische Schlußfolgerungen über das quantitative Verhalten der einzelnen Proteine eignen sich für die jeweilige Fragestellung sinnvolle Verhaltenseigenschaften, die mehr oder weniger deutlich hervortreten. Je deutlicher ein bestimmtes Verhalten in einem definierten Zustand hervortritt und sich vom „Normalen" abhebt, um so besser und eindeutiger lassen sich daraus resultierende Schlußfolgerungen diagnostisch, prognostisch und therapeutisch verwerten. ———— Alle Proteine, mit Ausnahme des Transferrin beim großzelligen Bronchial - Ca, weisen in allen Tumorstadien und bei allen Tumorarten einen über der Norm liegenden Mittelwert auf, wobei die 3 Haptoglobin - Typen die höchsten und das Transferrin den niedrigsten Mittelwert besitzt. Während das Haptoglobin 2-2 zwar Mittelwerte aufweist, die oberhalb des Normbereichs liegen und eine Standardabweichung, die ebenfalls deutlich über der Norm liegt, so zeigt es keine Erhöhung des Mittelwertes mit fortgeschrittener Tumorausbreitung. Der Mittelwert im Stadium IV liegt etwas unterhalb dem von Stadium II. Anders verhält sich Hp 2-1. Hier ist ein deutlicher Anstieg des Mittelwertes mit fortschreitender Tumorausbreitung erkennbar. Der Mittelwert des Hp 1-1 liegt im Stadium III höher als im Stadium IV. Vergleicht man nun alle 3 Hp - Typen, so stellt man selbst unter Berücksichtigung des typeneigenen Normbereichs nicht unerhebliche

Differenz bezüglich des Mittelwertes als auch der Standardabweichung trotz gleichem Tumorstadium fest. Aufgrund des unterschiedlichen Molekulargewichtes und daraus resultierender unterschiedlicher Verteilung der Hp - Typen läßt sich dieses differente Verhalten nicht erklären. Da die verschiedenen Hp - Typen gleiche Gewichtsmengen Hämoglobin binden, so ist auch aufgrund der Hämoglobin - Bindungskapazität keine Erklärung für das divergierende Verhalten gegeben. Ähnlich verhalten sich Hp 1-1 und Hp 2-2 in dem Sinne, daß ihr Mittelwert nicht mit der Tumorausdehnung ansteigt. Geht man von einer bestimmten Menge Hämoglobin aus, die täglich anfällt, so bleibt der Abbau des Haptoglobin relativ konstant, auch wenn im Normalfall nur etwa 50% des Haptoglobin als Haptoglobin - Hämoglobin - Komplex katabolisiert werden. Die meisten Autoren geben der Synthese die größere Bedeutung für erhöhte Hp - Werte, jedoch sind sehr niedrige Hp - Spiegel eher durch verstärkten Katabolismus verursacht. Kindler (105) sieht in der Kombination vermehrter Synthese und vermindertem Abbau im RES die Ursache für hohe Hp - Werte bei Karzinomen außer dem Intestinaltrakt. Die unterschiedlichen Serumkonzentrationen der einzelnen Hp - Typen lassen sich am ehesten erklären, wenn man Haptoglobin als „akute Phase Protein" betrachtet mit 10 facher Erhöhung der Serumkonzentration bei Entzündungen (kurzfristige Freisetzungsvorgänge aus der Leber, langfristige durch Synthese) und wenn man berücksichtigt, daß Haptoglobin individuell gering, interindividuell jedoch stark schwankt. Nicht erklären läßt sich jedoch hiermit die Tatsache, daß Hp 2-1 entsprechend der Tumorausbreitung ansteigt, während dies bei Hp 2-2 und Hp 1-1 nicht zu erkennen ist. Da Hp 2-1 von der Struktur her zwischen Hp 2-2 und Hp 1-1 liegt, so müßte die Serumkonzentration des Hp 2-1 zwischen der des des Hp 2-2 und Hp 1-1 liegen, wäre sie durch die Struktur des Moleküls maßgeblich bedingt. Dies ist jedoch nicht der Fall. Da weiterhin die Synthese vorwiegenden Einfluß auf erhöhte Hp - Werte hat, so muß bei Patienten mit Bronchialkarzinom eine entsprechend dem Tumorwachstum und der -ausbreitung stimulierte Synthese von Hp 2-1 vorliegen,die in diesem Maße nicht bei

Patienten mit Hp 2-2 und Hp 1-1 vorliegt. Mit Ausnahme des Hp 1-1 im Stadium III läßt sich eine auffallend hohe Standardabweichung feststellen, besonders beim Hp 2-1 in allen Tumorstadien und bei allen Tumorarten, wodurch die Aussagekraft des Einzelwertes gemindert ist. Diagnostisch läßt sich Folgendes feststellen: Sehr hohe Haptoglobin - Werte sprechen bei Verdacht auf Bronchialkarzinom für einen Tumor. Da die einzelnen Werte jedoch stark streuen, läßt sich nicht die These aufstellen, daß bei einem Bronchialkarzinom hohe Hp - Werte vorliegen. Weil bei hämolytischen Prozessen das Serum - Haptoglobin absinkt, so läßt sich aufgrund vorliegender Ergebnisse feststellen, daß selbst bei fortgeschrittener Tumorausbreitung zumindest keine nennenswerte Hämolyse stattfindet, da im Stadium IV meiner Untersuchung alle 3 Haptoglobin - Typen deutlich über dem Normwert liegen. Prognostische und therapeutische Schlüsse lassen sich lediglich beim Hp 2-1 anwenden in dem Sinne, daß mit steigender Serumkonzentration die Tumorausdehnung fortschreitet. Jedoch als alleiniger Parameter ist auch Hp 2-1 wegen der starken Streuung der Meßwerte nicht geeignet. Weil die Meßwerte beim Hp 2-1, großzelliges Bronchial - Ca, stark streuen ist der gegenüber den beiden anderen Tumorarten erhöhte Mittelwert diagnostisch nicht verwertbar. Obwohl in der Literatur erniedrigte Transferrin - Werte bei Malignomen angegeben sind, so ergibt die vorliegende Untersuchung mit Ausnahme von Stadium III und dem großzelligen Bronchial - Ca Transferrin - Werte, die alle in der oberen Hälfte des Normbereichs liegen. Im Vergleich zu den anderen Proteinen zeigt Transferrin bei den einzelnen Tumorstadien als auch bei den jeweiligen Tumorarten geringe Schwankungen der Mittelwerte. Jedoch steigt die Streuung der Meßwerte mit fortschreitender Tumorausbreitung. Die Mittelwerte in Stadium II und IV sind etwa gleich, wohl ist die Streuung der Werte in Stadium IV etwas größer. Prognostische, therapeutische und auch diagnostische Schlußfolgerungen sind demzufolge aus der Serumkonzentration nicht möglich. Die Transferrin - Konzentration hält sich relativ konstant trotz unterschiedlichem Tumorwachstum, Tumorgröße und Tumorausdehnung. Man kann

hieraus folgern, daß das Auftreten eines Bronchialkarzinoms keinen oder nur einen geringen Einfluß auf die Transferrin - Konzentration ausübt, der in seiner Auswirkung unspezifisch und in vorliegender Untersuchung in einer leichten Erhöhung der Transferrin - Werte erkennbar ist. Wegen der erhöhten Standardabweichung in Stadium II als auch IV bei erhöhtem Mittelwert ist 1) die Aussagekraft des Einzelwertes herabgesetzt, 2) das Konzentrationsverhalten unspezifisch bei auftretendem Bronchialkarzinom. Da der Mittelwert in der oberen Hälfte des Normbereichs liegt und somit nicht eindeutig abgesetzt erhöht ist, er also nicht oberhalb des Normbereichs liegt, so ist hinsichtlich der Ätiologie dieses Verhaltens zusätzlich eine Anzahl unspezifischer Faktoren in Erwägung zu ziehen. Es muß weiterhin berücksichtigt werden, daß nach Rentsch (151) derzeit noch ungewiß ist ob der Katabolismus oder die Synthese oder Beide kombiniert Einfluß auf die Transferrin - Konzentration haben. Alle 3 Tumorarten weisen bei hoher Streuung der Einzelwerte Mittelwerte auf, die zwar einander differieren, jedoch alle im Normbereich liegen. Von allen untersuchten Proteinen hat Transferrin die geringste diagnostische, prognostische und therapeutische Aussagekraft. Die Mittelwerte des α_1 - sauren Glykoprotein liegen in allen Tumorstadien und bei allen Tumorarten oberhalb des Normbereichs. Es zeigt sich ein deutlicher Anstieg des Mittelwertes und der Standardabweichung beim α_1 - sauren Glykoprotein mit fortschreitender Tumorausdehnung. Das Ergebnis vorliegender Untersuchung stimmt mit den Angaben in der Literatur überein. Diagnostisch ist die Serumkonzentration beim α_1 - sauren Glykoprotein insofern zu verwerten, als hohe Konzentrationswerte bei Verdacht auf ein Bronchialkarzinom für einen Tumor sprechen. Da die Streuung der Meßwerte relativ groß ist, läßt sich nicht sagen, daß bei einem Bronchialkarzinom hohe Serumkonzentrationen des α_1 - sauren Glykoprotein vorliegen. $\bar{x}$ - s im Stadium IV liegt in dieser Untersuchung mit 115 mg% sogar im Normbereich. Prognostisch und Therapeutisch läßt sich sagen, daß ein Anstieg der Serumkonzentration für ein fortschreitendes Tumorwachstum und eine Tumorausdehnung spricht.

Ob ein Abfall der Serumkonzentration nach einem hohen Serumspiegel für eine Inaktivierung des Tumorwachstums spricht, kann ich aus der vorliegenden Untersuchung nicht schließen. Hier sei auf Musil (132) verwiesen, der in der Regenerationsphase einen Anstieg der Serumkonzentration beobachtete und nicht in der Phase der Gewebszerstörung. Die Ergebnisse liegen in Einklang mit der Feststellung von Sarcione (161), daß bei hoher Zellproliferation ein Faktor freigesetzt wird, der die Synthese des α_1 - sauren Glykoprotein in der Leber induziert. Alle Tumorarten zeigen einen Mittelwert, der deutlich oberhalb des Normbereichs liegt, mit sehr starker Streuung der einzelnen Meßwerte. Von allen untersuchten Proteinen hat das α_1 - saure Glykoprotein die größte diagnostische, prognostische und therapeutische Aussagekraft. Die Mittelwerte des IgA liegen in allen Tumorstadien und bei allen Tumorarten deutlich oberhalb des Normbereichs. Zwischen den einzelnen Tumorstadien ergeben sich bezüglich des Mittelwertes nur geringe Differenzen. Die in allen Fällen erhöhte Standardabweichung wird mit der Tumorausbreitung größer. Die erhöhten Mittelwerte stimmen mit den Angaben in der Literatur überein. Während Zeromsky (207) allgemein bei Lungenerkrankungen eine positive Korrelation zwischen IgA - Serumspiegel und Lungenerkrankungen feststellte, so ergab auch meine Untersuchung einen leichten Anstieg der Mittelwerte mit fortgeschrittener Tumorausbreitung, der jedoch zu gering ist um prognostische oder therapeutische Bedeutung zu erlangen. Obwohl allgemein die Immunglobuline im Finalstadium eines Tumorleidens abfallen, so ist dies nicht bei Patienten mit Bronchialkarzinom im Stadium IV der vorliegenden Untersuchung der Fall. Im Gegenteil ist hier noch ein leichter Anstieg des IgA gegenüber Stadium II und III zu verzeichnen. Folgt man der Feststellung von Waldmann (199), so stellt sich prinzipiell die Frage, inwieweit durch die gemessene IgA - Serumkonzentration eine Aussage über das Verhalten des IgA - Körperpools und somit dem Gleichgewicht zwischen Synthese und Abbau möglich ist. Da nach Mc Kelvey (122) der IgA - Abbau unabhängig von dessen Serumspiegel relativ konstant ist, läßt sich der erhöhte IgA - Spiegel

im Stadium IV durch Tumorwachstum und -ausdehnung und damit bedingte antigene Stimuli erklären. Die diagnostische Bedeutung der IgA - Serumkonzentration bei Bronchialkarzinom ist unter Berücksichtigung der großen Schwankung des IgA - Spiegels und aufgrund vielfältigster Einflüsse gering. Sowohl Mittelwert als auch Standardabweichung differieren bei den einzelnen Tumorarten nur gering. Die Mittelwerte des IgG liegen in allen Tumorstadien und mit Ausnahme des großzelligen Bronchialkarzinoms auch bei allen Tumorarten oberhalb des Normbereichs. Es läßt sich keine Korrelation zwischen Mittelwert bezw. Standardabweichung und Tumorausbreitung erkennen. Die Streuung liegt zwar in allen Tumorstadien und bei allen Tumorarten über der Norm, jedoch ist sie im Vergleich mit anderen Proteinen am geringsten. Berücksichtigt man die ausgeprägte anamnestische Funktion des IgG bei der Immunisierung, die Funktion als Spätantikörper und den verzögerten Anstieg des IgG nach Erst - Antigen - Kontakt, so ist es verständlich, daß der Mittelwert im Stadium II etwas über dem im Stadium IV liegt. IgG scheint am akuten Wechselspiel zwischen Tumor und Wirtsorganismus geringeren Anteil zu haben als IgA und IgM. Die nahezu gleichen Mittelwerte in den Stadien II, III und IV erlauben den Schluß, daß der Organismus zwar auf die Existenz des Tumors durch erhöhte IgG - Synthese reagiert, diese Reaktion jedoch eher qualitativer Natur im Sinne einer Erkennungsreaktion bezw. Registrierung zu verstehen ist als einer akuten dem Tumorwachstum und der -ausbreitung angepaßten Reaktion. Die für Proteine sehr lange Halbwertszeit von 23 Tagen spricht ebenfalls eher für die amnestische und Erkennungsfunktion des IgG. Andererseits muß berücksichtigt werden, daß Synthese und Abbau des IgG derart aufeinander abgestimmt sind, daß große Schwankungen der Serumkonzentration vermieden werden (bei hohem IgG - Spiegel überproportionaler Katabolismus, bei niedrigen Konzentrationen geringer Abbau). Diagnostisch läßt sich somit lediglich die unspezifisch erhöhte IgG - Serumkonzentration verwerten, während das Konzentrationsverhalten keinerlei prognostische wie therapeutische Schlußfolgerungen gestattet. Dostalova (52) erklärt

den allgemeinen IgG - Anstieg bei Tumoren mit der Bildung von Immunkomplexen zwischen IgG - Molekül und Primärtumor bezw. dessen Metastasen. Würde man Dostalova folgen, so müßte ein IgG - Anstieg in höheren Tumorstadien erkennbar sein. Die vorliegende Untersuchung zeigt jedoch gegenteilige Ergebnisse. Unter den Tumorarten zeigt das großzellige Bronchialkarzinom mit einem Mittelwert von 140 IE/ml bei geringer Standardabweichung ein gegenüber den beiden anderen Tumorarten deutlich abgesetztes Verhalten (die übrigen Tumorarten liegen alle oberhalb des Normbereichs). Für dieses Verhalten kann man nach dem derzeitigen Wissensstand nur spekulative Erklärungen finden. Auffallend in diesem Zusammenhang ist der deutlich erhöhte Mittelwert des Hp 2-1 ebenfalls beim großzelligen Bronchialkarzinom gegenüber den beiden anderen Tumorarten. Die Mittelwerte des IgM liegen in allen Tumorstadien und bei allen Tumorarten oberhalb des Normbereichs. Deutlich steigen sowohl Mittelwert als auch Standardabweichung mit fortschreitender Tumorausbreitung. Gemäß der Feststellung Dostalovas (52), daß IgM - Moleküle das Tumorwachstum hemmen, so läßt sich bei Betrachtung der vorliegenden Ergebnisse ein aktives Abwehrverhalten der IgM - Moleküle gegenüber dem Tumor vermuten. Mit steigendem Tumorwachstum und -ausdehnung steigt die IgM - Serumkonzentration an. Da der Abbau weitgehend konstant und unabhängig vom IgM - Spiegel ist und intravaskulär sich 76% des IgM - Körperpools befinden, so läßt sich der Anstieg des IgM in vorliegender Untersuchung als die Folge einer verstärkten IgM - Synthese und als Reaktion auf die Existenz und das Wachstum des Tumors deuten, eine Reaktion, die um so ausgeprägter verläuft, je weiter Tumorwachstum und -ausbreitung fortschreitet. Diagnostisch spricht somit bei bestehendem Verdacht auf ein Bronchialkarzinom und Ausschluß einer Makroglobulinämie ein hoher IgM - Spiegel für ein Karzinom. Je höher die IgM - Serumkonzentration ist um so mehr wird dieser Verdacht erhärtet. Prognostische und therapeutische Bedeutung erlangt das Verlaufsverhalten des IgM - Serumspiegels, weil bei Wachstum und Ausdehnung des Tumors die IgM - Werte ansteigen. Entgegen der Feststellung in der Literatur, daß allgemein bei

einer Tumorerkrankung ein IgM - Abfall als prognostisch ungünstig und ein Anstieg als günstig anzusehen ist, zeigt meine Untersuchung gegenteiliges Verhalten. Ist jedoch mit dem Abfall des IgM - Spiegels der allgemeine präfinale Immunglobulin - Abfall im Rahmen einer Tumorerkrankung gemeint und mit dem Anstieg der IgM - Konzentration eine vorübergehende Besserung in dieser präfinalen Phase, so steht dies nicht im Widerspruch zu meinen Ergebnissen. Smiley (178) sieht die mangelhafte diagnostische und prognostische Aussagekraft von IgA, IgG und IgM beim Bronchialkarzinom in ihrer unzureichenden Spezifität. Er zweifelt daran, daß die Abweichungen der 3 Immunglobulin - Klassen vom Normwert bei Bronchialkrebs durch den Tumor selbst verursacht sind. Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die Feststellung von Smiley bezüglich des IgA und IgG, nicht jedoch des IgM. Es muß auch das relativ langsame Wachstum des Bronchial - Ca berücksichtigt werden. Müller (130) gibt die Zeit zur Verdopplung der Tumorgröße beim Bronchialkarzinom mit 90 Tagen an, bei Lymphogranulomatose soll sie 3-4 Tage betragen.

B Lymphogranulomatose

Das vorliegende Untersuchungsgut erlaubt eine Darstellung des Verhaltens der einzelnen Proteine in den Stadien III, IIIb, IVb. Die Kontrolle der einzelnen Proteine in Abhängigkeit von der Tumorausbreitung erfolgt zwischen Stadium III und IV bei bestehender B - Symptomatik. Eine Aussage über das Verhalten in den Stadien I und II ist nicht möglich. Es ist somit die Frage nach der diagnostischen, vor allem aber der prognostischen und therapeutischen Bedeutung der einzelnen Proteine nur eingeschränkt zu klären.
Die Mittelwerte des Transferrin liegen im Stadium IIIb und IVb im unteren und im Stadium III unterhalb des Normbereichs. Die Streuung der Meßwerte wird größer mit fortschreitendem Tumorstadium und steigendem Mittelwert. Die bei fortgeschrittenen Malignomen in der Literatur angegebenen niedrigen Transferrin - Werte stimmen mit den vorliegenden Ergebnissen überein. Nur eine geringe Differenz zwischen dem Mittelwert in Stadium IIIb und IVb ist ersichtlich. Der Organbefall bei Lymphogranulomatose hat demnach nur geringen Einfluß auf die Transferrin - Serumkonzentration. Eine stärkere Streuung der einzelnen Werte ist jedoch erkennbar. Dieses Ergebnis erscheint um so überraschender, da in vorliegender Untersuchung 1) im Stadium IV eine B - Symptomatik, also ein aktiver Prozeß bei Organbefall vorliegt, 2) die Leber Hauptsyntheseort des Transferrin ist und im Stadium IVb in den meisten Fällen die Leber von der Erkrankung miterfaßt wird. Anstelle einer geringen Erhöhung des Transferrin im Stadium IVb gegenüber IIIb hätte man gemäß den Literaturangaben eine geringe Erniedrigung erwarten müssen. Deutlich ist jedoch der Mittelwert des Transferrin im Stadium III gegenüber IIIb und IVb erniedrigt. Die B - Symptomatik scheint also eine Bedeutung in dem Sinne zu haben, daß eine Aktivierung der Lymphogranulomatose im Stadium III und IV einen Anstieg der Transferrin - Serumkonzentration zur Folge hat. Da außer in der Leber in der Milz, im Knochenmark und in den Lymphknoten die Transferrin - Synthese stattfindet, so spricht

der Anstieg der Serumkonzentration des Transferrin bei auftretender B - Symptomatik für eine erhöhte Transferrin - Synthese. Auch die erhöhte Streuung der Einzelwerte steht hierzu nicht im Widerspruch. Da nach Awai (15) eine Änderung der Erythropoese keinen Einfluß auf die Transferrin - Konzentration hat, so läßt sich die durch Zytostatika verursachte Senkung der Erythropoese als Einflußfaktor auf die Transferrin - Konzentration in den Stadien IIIb und IVb ausschließen. Zu welchen Anteilen erhöhte Synthese und verminderter Abbau die Ursache für hohe Transferrin - Werte im Stadium IIIb und IVb ist, läßt sich nicht klären. Die vorliegende Untersuchung zeigt jedoch deutlich, daß weniger die Tumorausbreitung als vielmehr die Aktivität der Lymphogranulomatose Einfluß auf die Transferrin - Konzentration hat. Die 3 Tumor - Typen zeigen untereinander nur geringe Differenzen bezüglich ihres Mittelwertes und der Streuung der Meßwerte. Die Mittelwerte befinden sich alle im unteren Normbereich. Haptoglobin 2-2 zeigt deutlich oberhalb des Normbereichs bezw. an der oberen Grenze des Normbereichs liegende Mittelwerte, die eher mit der Tumorausbreitung als mit auftretender B - Symptomatik ansteigen. Ähnliches Verhalten zeigt Haptoglobin 2-1 mit einer deutlichen Erhöhung der Serumkonzentration im Stadium IVb gegenüber IIIb. Das Auftreten der B - Symptomatik im Stadium III zeigt einen deutlichen Abfall des Mittelwertes von Haptoglobin 2-2. Dieses Verhalten steht im Gegensatz zu den Literaturangaben, wonach bei einer Aktivierung der Erkrankung der Haptoglobin - Spiegel ansteigt und in der Remission abfällt. Am ehesten wird man dieses Verhalten verstehen können, wenn man die Bedeutung des Haptoglobin als Transportprotein und als „akute Phase Protein" berücksichtigt und eine Verquickung dieser beiden Funktionen annimmt. Als „akute Phase Protein" steigt das Serum - Haptoglobin mit beginnender B - Symptomatik an (akute Freisetzung bei konstantem oder vermindertem Katabolismus). In seiner Funktion als Transportprotein sinkt der Serumspiegel mit Auftreten der B - Symptomatik aufgrund verstärkten Abbaus vermehrt auftretender Hp-Hb-Komplexe im RES. Der sehr deutliche Anstieg der Serumkonzentration des Hp 2-2 und 2-1 im Stadium IVb

gegenüber IIIb scheint Ausdruck einer Additionswirkung sowohl der Transportfunktion als auch der Funktion als „akute Phase Protein" zu sein. Die durch Zytostatika verursachte als auch ohne Zytostatika entstehende Anämie hat eine herabgesetzte Bildung von Hp-Hb-Komplexen zur Folge. Dadurch überwiegt die Synthese und es stellt sich ein neues Gleichgewicht auf einer höheren Konzentrationsstufe ein. In die gleiche Richtung einer Erhöhung der Serumkonzentration wirkt die Freisetzung von Haptoglobin bei Aktivierung der Erkrankung. Diese Überlegung setzt voraus, daß Synthese und Abbau des Haptoglobin nicht einander gekoppelt sondern die Synthese zumindest in hohem Maße vom Abbau unabhängig ist. Der Syntheseort des Haptoglobin in Leber, Milz, Lymphknoten und Thymus spricht für eine Änderung der Haptoglobin - Synthese bei Aktivitätsänderung und Ausbreitung der Lymphogranulomatose. Bei allen 3 Tumor - Typen zeigen sich beim Vergleich der Hp - Typen 2-2 und 2-1 deutliche Differenzen bezüglich ihrer Mittelwerte bei hoher Streuung der Einzelwerte. Teils liegen die Mittelwerte im, teils oberhalb des Normbereichs. Es ist jedoch kein gleichförmiges Verhalten erkennbar aufgrund dessen eine sinnvolle Erklärung möglich wäre. Der Mittelwert ist gegenüber den übrigen Tumor - und Hp - Typen deutlich erniedrigt beim nodulär sklerosierenden Typ (Hp 2-1) und beim lymphozytenreichen Typ (Hp 2-2). Da die Haptoglobin - Spiegel intraindividuell gering, jedoch interindividuell stärker schwanken, so ist hinsichtlich des Streuungsverhaltens wegen der geringen Patientenzahlen je Tumorstadium und Tumor - Typ keine zuverlässige Aussage zu treffen. Ebenso ist die Aussage des Mittelwertes eingeschränkt. Scheurlen (163) glaubt, daß Eiweißveränderungen im Blut bei Malignomen nicht krankheitsspezifisch sondern Folge nekrotischer oder entzündlicher Prozesse sind. Nach seinen Erfahrungen läßt eine α_2 - Globulinerhöhung bei Lymphogranulomatose auf eine ernste Prognose schließen, wobei vorwiegend Haptoglobin als Ursache für die Erhöhung in Frage kommt. Diese Feststellung bestätigen auch die Ergebnisse vorliegender Untersuchung. Der Mittelwert des α_1 - sauren Glykoprotein liegt im Stadium III und IIIb im

oberen und im Stadium IVb deutlich oberhalb des Normbereichs. Auftreten einer B - Symptomatik im Stadium III hat in vorliegender Untersuchung keinen Einfluß auf den Mittelwert, wohl wird die Streuung der Einzelwerte im Stadium IIIb größer. Da das α_1 - saure Glykoprotein zu den „akute Phase Proteinen" zählt, so ist dieses Verhalten nicht einleuchtend. Bei Fieber und BSG-Erhöhung müßte mit einem Anstieg des Glykoproteins zu rechnen sein. Die Auffassung von Musil (132), daß der Anstieg des α_1 - sauren Glykoprotein vorwiegend in der Regenerationsphase und weniger in der Phase der Gewebszerstörung erfolgt, könnte hierfür als Erklärung herangezogen werden. Die deutliche Erhöhung des Glykoproteins im Stadium IVb gegenüber IIIb, also bei Organbefall, mit geringer Streuung und somit hoher Aussagekraft des Einzelwertes scheint die Feststellung von Sarcione (161) zu bestätigen, daß bei hoher Zellproliferation ein Faktor freigesetzt wird, der die Synthese des α_1 - sauren Glykoprotein in der Leber induziert. Alle 3 Tumor - Typen zeigen eine einheitlich große Streuung der einzelnen Werte. Der nodulär sklerosierende Typ weist den deutlich niedrigsten Mittelwert auf, der im Normbereich liegt. Lediglich der Mittelwert des IgA im Stadium IVb liegt mit großer Streuung der einzelnen Werte oberhalb des Normbereichs. Im Stadium III und IIIb befindet er sich im Normbereich. Weniger die B - Symptomatik als vielmehr die Tumorausbreitung beeinflussen den IgA - Serumspiegel.Obwohl bei malignen Erkrankungen des RES ein allgemeiner Immunglobulin - Abfall festgestellt wurde, so zeigen die vorliegenden Ergebnisse eher gegenteiliges Verhalten. Es scheint als ob bei Organbefall im Stadium IVb die antigene Stimulation durch Tumorgewebe in weitaus stärkerem Maße als in den Stadien III und IIIb auftritt und somit zu deutlich erhöhten IgA - Serumkonzentrationen führt. Es ist nur spekulativ zu beantworten, warum eine verstärkte IgA-Synthese erst bei Organbefall und nicht schon vorher im Stadium III auftritt. Vielleicht treten im Stadium IVb vermehrt Tumor-Zerfallsprodukte mit antigener Wirkung auf? Die zytostatische Therapie senkt eher den IgA - Spiegel als daß sie zu dessen Erhöhung beiträgt. Man könnte aber auch die im Rahmen dieser Er-

krankung wechselhaft auftretende Lymphopenie und Lymphozytose mit entsprechender Differenzierung zu Plasmazellen und resultierender Antikörpersynthese als Erklärung heranziehen obwohl bei fortgeschrittener Erkrankung in 3/4 der Fälle eine Lymphopenie vorliegt. Letztere Erklärung erscheint hinsichtlich des Abfalls des Mittelwertes im Stadium IIIb gegenüber Stadium III sinnvoll. Das Verhalten des IgA zeigt die für die Lymphogranulomatose charakteristischen Schwankungen der Serumkonzentration bei den Immunglobulinen, die diagnostisch, prognostisch und therapeutisch nicht verwendbar sind. Deutlich gegenüber den beiden anderen Tumor - Typen erhöht sind sowohl Mittelwert als auch Standardabweichung beim Mischtyp. Die Mittelwerte des IgG liegen in den Stadien III, IIIb und IVb relativ einheitlich im oberen Normbereich. Die Streuung der Werte ist im Vergleich zum IgA und IgM gering. Solomon (185) gibt eine verkürzte Halbwertzeit des IgG bei auftretendem Fieber an. Da weiterhin nach Ahlinder (1) IgG - Verluste nicht die Synthese stimulieren, so läßt sich der leichte Abfall des IgG im Stadium IIIb und IVb gegenüber Stadium III erklären. Die annähernd gleichen Mittelwerte in Stadium IIIb und IVb liegen im Einklang mit der anamnestischen und Erkennungsfunktion des IgG. Das gleichförmige Verhalten der IgG - Serumkonzentration wird nach Waldmann (200) dadurch begünstigt, daß mit steigendem Serumspiegel der Abbau des IgG so deutlich zunimmt, daß sich die Halbwertzeit verkürzt. Aisenberg (2) stellte im Endstadium der Lymphogranulomatose ein rapides Absinken der Immunglobulin - Synthese bei intakter Antikörperfunktion fest. Bei aktivem Morbus Hodgkin stellte er eine Hautanergie gegenüber Allergene fest, die sich jedoch in der Remission langsam zurückbildete. Weder eine auftretende B - Symptomatik noch das Stadium IVb üben in vorliegender Untersuchung einen gegenüber Stadium III diagnostisch bedeutsamen Einfluß auf die Serumkonzentration des IgG aus. Alle 3 Tumor-Typen weisen nahezu gleiche Mittelwerte im oberen Normbereich auf. Die einzelnen Werte streuen am stärksten beim Mischtyp. Die Mittelwerte des IgM befinden sich in allen Stadien oberhalb des Normbereichs. Deutlich erhöht ist der Mittelwert im

Stadium III und IVb gegenüber Stadium IIIb. Von allen untersuchten Proteinen zeigt IgM die größte Streuung der Meßwerte, die ein Vielfaches des Normwertes betragen. Die B - Symptomatik verursacht einen deutlichen Abfall des IgM im Stadium III. Eine verminderte Synthese scheint hierfür verantwortlich zu sein. Wegen der hohen Streuung der Meßwerte läßt sich jedoch dieses Verhalten diagnostisch nicht verwerten, auch wenn im Stadium IIIb die Streuung der Werte geringer als in den beiden anderen Stadien ist. Die relativ kurze Halbwertzeit des IgM begünstigt das Auftreten von Schwankungen der Serumkonzentration und ebenso die Tatsache, daß 5-7 Tage nach Erst - Antigenkontakt der IgM - Spiegel über 3-4 Wochen anhaltend ansteigt. Der Anstieg des IgM - Spiegels im Stadium IVb gegenüber IIIb läßt auf eine erhöhte IgM - Synthese bei Organbefall schließen. Dieses Verhalten läßt sich mit der Aussage Dostalovas (52) in Einklang bringen, daß IgM - Moleküle das Tumorwachstum hemmen und mit der Tumorausbreitung ebenfalls die IgM - Synthese ansteigt. Jedoch scheint die Minderung der IgM - Synthese durch die vorherrschende B - Symptomatik der Synthesesteigerung durch Ausbreitung des Tumors entgegen zu wirken, so daß resultierend der Mittelwert im Stadium IVb zwar höher als im Stadium IIIb ist, jedoch niedriger als im Stadium III. Obwohl in der Literatur der Abbau des IgM als weitgehend konstant und unabhängig vom IgM - Spiegel angesehen wird, so scheint doch aufgrund des starken Abfalls des Mittelwertes im Stadium III bei auftretender B - Symptomatik ein erhöhter Katabolismus des IgM neben einer verminderten Synthese eine Rolle zu spielen. Zu welchen Anteilen Synthese und Katabolismus den IgM - Spiegel senken, läßt sich nicht beurteilen. Jedoch stellte Barth (20) fest, daß die Synthese in größerem Umfang den IgM - Spiegel reguliert. Die Mittelwerte aller 3 Tumor - Typen liegen oberhalb des Normbereichs, wobei deutlich abgesetzt der nodulär sklerosierende Typ den höchsten Mittelwert und der Mischtyp die größte Streuung der Werte aufweist. Die Gegenüberstellung der Serumproben mit zytostatischem und ohne zytostatischen Einfluß ergab, daß Keines der untersuchten Proteine einen für

den einzelnen Meßwert signifikanten Unterschied aufwies.

Mit Ausnahme des Transferrin in beiden Gruppen und der nicht - zytostatisch behandelten Gruppe des IgA liegen die Mittelwerte aller Proteine sowohl bei zytostatisch behandelter wie nicht - zytostatisch behandelter Gruppe über dem des Normbereichs. Ebenso liegt die Standardabweichung bei allen Proteinen und in beiden Gruppen über dem Normbereich. Transferrin, α_1 - saures Glykoprotein, IgG und IgM zeigen zwischen beiden Gruppen nur geringe Differenzen bezüglich ihrer Mittelwerte. IgA, Hp 2-2 und vor allem Hp 2-1 weisen deutliche Differenzen auf, die jedoch wegen der hohen Streuung nicht für den Einzelwert Gültigkeit besitzen. Prinzipiell kann man unter zytostatischer Therapie eine verminderte Proteinsynthese annehmen. Ob in gleichem Ausmaß wie die Synthese auch die Serumkonzentration sinkt, hängt vom Abbau, von Verteilungs- und Freisetzungsvorgängen ab. Der Abbau des Haptoglobin wird durch Zytostatika dadurch herabgesetzt, daß wegen verminderter Erythropoese weniger Hp-Hb-Komplexe gebildet und katabolisiert werden. Jedoch sind die Serumkonzentrationen in vorliegender Untersuchung mit Ausnahme des Haptoglobin 2-2 in der zytostatisch behandelten Gruppe mehr oder weniger deutlich erhöht gegenüber der nicht - zytostatisch behandelten Gruppe. Versucht man hierfür eine Erklärung zu finden, so muß man von der Überlegung ausgehen, daß in der zytostatisch behandelten Gruppe vorwiegend Serumproben von Patienten mit Lymphogranulomatose im Stadium IIIb und IVb vorliegen. Unter diesem Gesichtspunkt ist das Verhalten der Proteine bis auf Haptoglobin2-2 und IgM aufgrund eines Anstiegs der Serumkonzentration in den höheren Ausbreitungsstadien der Lymphogranulomatose zu erklären. Ob und inwieweit hierbei Zytostatika den Anstieg der Serumkonzentration bei fortgeschrittener Tumorausbreitung hemmen oder gar fördern, läßt sich nicht feststellen. Warum Haptoglobin 2-2 in der zytostatisch behandelten Gruppe gegenüber der nicht - zytostatisch behandelten Gruppe einen niedrigeren Mittelwert besitzt obwohl Haptoglobin 2-1 ein deutlich gegenteiliges Ver-

halten zeigt, läßt sich nicht beantworten. (beide Hp - Typen zeigen in der Aufschlüsselung nach Tumorstadien ähnliches Verhalten). Die Patientenzahl in der zytostatisch behandelten Gruppe des Haptoglobin 2-2 ist zu gering als daß man aufgrund vorliegender Ergebnisse ein gegenüber dem Haptoglobin 2-1 differentes Verhalten annehmen kann. Die Einflußfaktoren, die dieses Verhalten verursachen könnten sind auch zu zahlreich. Andererseits zeigt Haptoglobin 2-2 eine sehr starke Streuung der Einzelwerte sowohl in der zytostatisch behandelten als auch nichtzytostatisch behandelten Gruppe. IgM zeigt unter zytostatischer Therapie einen Anstieg des Serumspiegels obwohl in den fortgeschrittenen Stadien ein Abfall des IgM zu verzeichnen ist. Dieses Verhalten steht im Gegensatz zur Beobachtung von Sailer (159), daß unter zytostatischer Behandlung der IgM - Spiegel abfällt. Andererseits registrierte Knolle (108) unter zytostatischer Therapie mit Endoxan, Natulan und Leukeran keine nennenswerte und anhaltende Verminderung der Immunglobulin - Spiegel.Man kann den IgM - Anstieg als Reaktion auf die gehäuft auftretenden Infektionen unter zytostatischer Therapie sehen, da IgM - Antikörper hierbei zuerst ansteigen. Klemm (107) konnte an 12 Patienten mit Lymphogranulomatose im Stadium IIIb, IV und IVb nach 12 wöchiger Mopp - Therapie ohne Vorbestrahlung einen Abfall von IgA um 45%, von IgG um 50% und von IgM um 71% gegenüber den Ausgangswerten vor zytostatischer Therapie feststellen. Knolle (109) stellte unter einer Dauer - Dosis von 200 mg/Tag Endoxan keinen Einfluß auf die Immunglobulin - Konzentration fest. Andersen (7) beobachtete eine verminderte Immunglobulin-Synthese unter Prednison - Therapie. Unter Endoxan - Gabe stellte er eine herabgesetzte IgG - Synthese fest. Bläker (31) glaubt, daß Zytostatika die kurze, initiale, induktive Phase der Antikörperbildung als auch die länger anhaltende, proliferative Phase der Antikörperbildung beeinflussen. Seinen Untersuchungen zufolge wirken Zytostatika durch Beeinflussung des Zellstoffwechsels der Plasmazellen, durch Proliferationshemmung von Lymphozyten und Plasmazellen und durch Zerstörung bereits gebildeter Antikörper. Der Einfluß zytostatischer Therapie auf

die Serumkonzentration der einzelnen Proteine wird in der Literatur unterschiedlich dargestellt. Ein Teil der Untersucher stellt einen Abfall der Serumkonzentration bei den einzelnen Proteinen fest, andere Untersucher beobachten eine Konstanz. Vielfach bleibt unerwähnt, in welchem zeitlichen Abstand die Probenahme zum letzten zytostatischen Zyklus steht. Dies ist jedoch von entscheidender Wichtigkeit. In der vorliegenden Untersuchung besteht beim größten Teil der Serumproben ein Zeitraum von 29 Tagen zwischen Beginn des letzten zytostatischen Zyklus und Zeitpunkt der Probenahme. Dies bedeutet, daß bei Mopp - Therapie 15 Tage zwischen letzter Natulan - Gabe und Probenahme vergehen. Bei VBCP - Therapie beträgt dieser Zeitraum 20 Tage, wobei hier Bleomycin als letztes Zytostatikum verabreicht wird. Bei VECAP - Therapie ist der Zeitraum zwischen letzter Zytostatika - Gabe und Probenahme sogar 28 Tage. Da zweifellos ein Einfluß von Zytostatika auf die Proteinsynthese besteht, wäre es von Bedeutung festzustellen, wie die Serumkonzentration der einzelnen Proteine sich im Zeitraum vom Zyklusbeginn bis zum erneuten Zyklusbeginn bei Lymphogranulomatose verhält. Erst durch diese kontinuierliche und lückenlose Probenahme bei definierter therapeutischer Dosis ließe sich ein Konzentrationsprofil zwischen zwei Zyklen erstellen, das eine umfassende und sichere Aussage über das Verhalten der einzelnen Proteine unter zytostatischer Therapie bei Lymphogranulomatose ermöglicht. Es ist daher durchaus gegeben, daß aufgrund des für die Untersuchung ungünstigen Zeitpunktes der Probenahme ein Einfluß von Zytostatika auf die Serumkonzentration bei den einzelnen Proteinen nicht erkannt wird. Die Abbildungen 61-66 zeigen keine Korrelation zwischen der Serumkonzentration der einzelnen Proteine und dem zytostatischen Behandlungsfaktor. Aufgrund des vorliegenden Untersuchungsergebnisses läßt sich Folgendes feststellen: Der Einfluß von Zytostatika auf die Serumkonzentration von Transferrin, α_1 - saurem Glykoprotein, Haptoglobin 2-2, IgG und IgM ist nicht dauerhaft. Wäre er dauerhaft, so hätte die vorliegende Untersuchung diesen Einfluß aufgezeigt. Der Einfluß von Zytostatika auf die

Serumkonzentration der einzelnen Proteine ist nicht kumulativ. Wäre er kumulativ, so hätte sich eine positive oder eine negative Korrelation zwischen zytostatischem Behandlungsfaktor und Serumkonzentration bei den einzelnen Proteinen ergeben. Bei IgA und Haptoglobin 2-1 zeigte sich eine für den Mittelwert signifikante Differenz zwischen Gruppe a) und b) derart, daß bei beiden Proteinen der Mittelwert der zytostatisch behandelten Gruppe höher liegt als Mittelwert und Standardabweichung addiert in der nicht - zytostatisch behandelten Gruppe.

VII. Z U S A M M E N F A S S U N G

Die Serumkonzentration von Transferrin, Haptoglobin 2-2, 2-1 und 1-1, α_1 - saurem Glykoprotein, IgA, IgG und IgM wurde bei Patienten mit Bronchialkarzinom und Lymphogranulomatose in Abhängigkeit vom Tumorstadium, von der Tumorart und der zytostatischen Therapie bestimmt. Hierbei wurden folgende Erkenntnisse gewonnen:

A Bronchialkarzinom

Die Serumkonzentration der untersuchten Proteine ist unspezifisch bezüglich der Aussage ob ein Bronchialkarzinom vorliegt oder nicht vorliegt. Mit Ausnahme des Transferrin im Stadium III und des großzelligen Bronchialkarzinoms zeigten alle Proteine in allen Tumorstadien und bei allen Tumorarten mehr oder weniger deutlich erhöhte Serumkonzentrationen. Jedoch ist in keinem Fall bei Vorliegen einer hohen Serumkonzentration die Annahme eines Bronchialkarzinoms gerechtfertigt; aufgrund der großen Streuung aller Proteine kann dies auch bei im Normbereich liegenden Serumkonzentrationen vorkommen. Die höchste diagnostische, prognostische und therapeutische Bedeutung besitzt das α_1 - saure Glykoprotein, die geringste das Transferrin. Im Vergleich mit den beiden anderen Hp - Typen unterscheidet sich der Hp - Typ 2-1 durch einen kontinuierlichen Anstieg der Serumkonzentration mit fortschreitender Tumorausbreitung bei wohl starker Streuung der einzelnen Werte. Bei den Immunglobulinen zeigt das IgM eine positive Korrelation mit der Tumorausbreitung. Bei den Tumorarten ist das großzellige Bronchialkarzinom wegen seiner erhöhten Haptoglobin 2-1 - Werte und seiner gegenüber den beiden anderen Tumorarten erniedrigten IgG - Serumkonzentration zu erwähnen.

B Lymphogranulomatose

Kein Protein zeigt ein hinsichtlich der Tumorausbreitung und der Krankheitsaktivität spezifisches Verhalten. Zwar ändern sich die Mittelwerte, doch weist die hohe Streuung der Meßwerte jedes Protein als ungeeignet für die zuverlässige Beurteilung obiger Parameter aus. Aktivierung der Lymphogranulomatose im Stadium III durch Auftreten einer B - Symptomatik bewirkt einen mehr oder weniger deutlichen Abfall des Mittelwertes der Serumkonzentration bei Haptoglobin 2-2, IgA und IgM. Ein Anstieg des Mittelwertes ist zu verzeichnen beim Transferrin. Die Tumorausbreitung im Stadium IVb verursacht gegenüber IIIb einen mehr oder weniger deutlichen Anstieg des Mittelwertes der Serumkonzentration beim Transferrin, Haptoglobin 2-2 und 2-1, α_1 - sauren Glykoprotein, IgA und IgG. Ein Abfall des Mittelwertes weist IgM auf. Keines der untersuchten Proteine zeigt einen für den einzelnen Meßwert signifikanten Unterschied zwischen zytostatisch behandelter und nicht - zytostatisch behandelter Gruppe.Geringe Differenzen zwischen den beiden Gruppen bezüglich ihrer Mittelwerte zeigen Transferrin, α_1 - saures Glykoprotein, IgG und IgM. Deutliche Differenzen weisen IgA, Haptoglobin 2-2 und 2-1 auf. Haptoglobin 2-2 hat als einzigstes Protein in der zytostatisch behandelten Gruppe einen niedrigeren Mittelwert im Vergleich zur nicht - zytostatisch behandelten Gruppe. Es ist keine Korrelation zwischen der Serumkonzentration der einzelnen Proteine und dem zytostatischen Behandlungsfaktor nachweisbar. Der Einfluß von Zytostatika auf die Serumkonzentration der einzelnen Proteine ist nicht kumulativ und nicht dauerhaft.

VIII. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. AHLINDER, S., G. BIRKE, S.-O. LILJEDAHL, L.-O. PLANTIN:
Physiology and pathophysiology of plasma protein metabolism
Hans Huber, Bern (1965)

2. AISENBERG, A.C.:
Immunologic status of hodgkin's disease
Cancer 19, 385 (1966)

3. ALLANSMITH, M., B.H. MC CLELLAN, M. BUTTERWORTH, J.R. MALONEY:
The development of immunoglobulin levels in man
J. of Pediatrics 72, 276 (1968)

4. ALLISON, A.C.:
Haptoglobins
Blut 5, 2o1 (1959)

5. ALY, F.W., G. BRINKER, H. CLEVE, H. DEICHER, F. HARTMANN:
Immunologische Hämopexin- und Haptoglobin-untersuchungen bei Anämien
Protides of the Biol. Fluids 9th Coll.
329 (1961)

6. ALY, F.W., H.J. BROWN:
Bestimmung des Serumhaptoglobins mit der Immunodiffusions-Methode
Klin. Wschr. 46, 385 (1968)

7. ANDERSEN, S.B.:
Metabolism of human gamma globulin
Blackwell, Oxford (1964)

8. ANDERSEN, S.B., J. GLENERT, K. WALLEVIK:
Gamma globulin turnover and intestinal degradation of gamma globulin in the dog
J. of Clin. Invest. 42, 1873 (1963)

9. ARENDS, T., C.V. COONRAD, R.W. RUNDLES:
Serum proteins in hodgkin's disease and malignant lymphoma
Amer. J. of Med. 16, 833 (1954)

1o. ASKONAS, B.A., J.H. HUMPHREY:
Formation of antibody by isolated perfused lungs of immunized rabbits
Biochem. J. 7o, 212 (1958)

11. ASOFSKY, R., G.J. THORBECKE:
Sites of formation of immune globulins and of a component of c´3
J. of Experimental Med. 114, 471 (1961)

12. AUGENER, W.:
Quantitative immunologische Bestimmung einiger Glykoproteine des menschlichen Serums
Dissertation Med. Fak. Philipps Universität Marburg (1967)

13. AUGENER, W.:
Immunanalyse von Glykoproteinen
Protides of the Biol. Fluids, Proceedings of the Twelfth Coll., Bruges, (1964)

14. AWAI, M., E.B. BROWN:
Studies of the metabolism of human transferrin
J. of Lab. and Clin. Med. 58, 797 (1961)

15. AWAI, M., E.B. BROWN:
Studies of the metabolism of j^{131}-labeled human transferrin
J. of Lab. and Clin. Med. 61, 363 (1963)

16. BACCHUS, H.:
Serum glykoproteins in cancer
Progr. in Clin. Pathol. 6, 111 (1975)

17. BACCHUS, H.:
Serum seromucoid and acid mucopolysaccharide in malignant neoplastic disease
Cancer 18, 1285 (1965)

18. BAITSCH, H., G. MEIER:
Zur Verteilung der Haptoglobintypen in Bayern
Blut 5, 3o2 (1959)

19. BAMBACH, M.N.:
Untersuchungen zur Transferrin-Bestimmung
Klin. Wschr. 44, 1276 (1966)

2o. BARTH, W.F., R.D. WOCHNER, T.A. WALDMANN, J.L. FAHEY:
Metabolism of human gamma-macroglobulins
J. of Clin. Invest. 43, 1o36 (1964)

21. BEAMISH, M.R., P.A. JONES, D. TREVETT, J.H. EVANS, A. JACOBS:
Iron metabolism in hodgkin's disease
Brit. J. of Cancer 26, 444 (1972)

22. BEARN, A.G., E.C. FRANKLIN:
Comparative studies on the physical characteristics of the heritable haptoglobin groups of human serum
J. of Exper. Med. 1o9, 55 (1959)

23. BECKER, W.:
Bestimmung von Antiseratitern mit Hilfe der einfachen radialen Immundiffusion
Immunochemistry 6, 539 (1965)

24. BECKER, W., W. RAPP, H.G. SCHWICK, K. STÖRIKO:
Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasmaproteinen durch Immunpräzipitation
Zeitschr. für Klin. Chem. und Klin. Biochem. 6, 113 (1968)

25. BECKER, W., N. HEIMBURGER, H.G. SCHWICK, K. STÖRIKO:
Immunological determination of biologically active plasma proteins
7. Intern. Congr. für Klin. Chem., Genf 1, 144 (1969)

26. BENACERRAF, B., M. SEBESTYEN, N.S. COOPER:
The clearance of antigen complexes from the blood by the reticulo-endothelial system
J. of Immunology 82, 131 (1959)

27. BIANCHI, R.:
Models for protein synthesis, In:
ROTHSCHILD, M.A.:
Plasma protein metabolism (regulation of synthesis, distribution and degradation)
Academic press (197o)

28. BIRKE, G.:
Factors regulating the plasma protein levels in normal and pathological conditions
Protides of the Biol. Fluids, Proceedings of the Fourteenth Coll., Bruges (1966)

29. BIRKE, G., R. NORBERG, B. OLHAGEN, L.-O. PLANTIN:
Physiology and pathophysiology of plasma protein metabolism
Pergamon press Ltd. (1967)

3o. BIRKE, G., S.-O. LILJEDAHL, B. OLHAGEN, L.-O. PLANTIN, S. AHLINDER:
Catabolism and distribution of gammaglobulin
Acta Med. Scand. 173, 589 (1963)

31. BLÄKER, F.:
Quantitative Analysen der Immunglobuline (IgA, IgG, IgM) während zytostatischer Behandlung
Dtsch. Med. Wschr. 91, 2259 (1966)

32. BLOCK, M., C.L. SPURR, L.O. JACOBSON, T.R. SMITH:
Histopathologic effects of nitrogen mustard therapy upon normal and neoplastic hemopoietic tissues
Am. J. of Clin. Pathol. 18, 671 (1948)

33. BOCK, J.:
Über die Beeinflussung spezifischer Leberenzyme durch Zytostatika
Dissertation (1969)

34. BOEHM, P.:
Die Neuraminsäure (Biochemie, Biologie und Klinik)
Dtsch. Zeitschr. für Verd. und Stoffw. Krankh. 19, 177 (1959)

35. BOENDER, C.A., M.C. VERLOOP:
Iron absorption, iron loss and iron retention in man. Studies after oral administration of a tracer dose of $^{59}FeSo_4$ and $^{131}BaSo_4$
Haematology 17, 45 (1969)

36. BOLLAG, W.:
Experimental studies with a methylhydrazine derivative -ibenzmethyzin (report of the proceedings of a symposium held at downing college, Cambridge, on 22 June, 1965)
Natulan (Ibenzmethyzin), 1 (1965)

37. BOLLET, A.J., J. ROZHIN, W. SIMPSON:
The hexosamine content of the serum globulins in normal and pathological sera
J. of Clin. Invest. 36, 51 (1957)

38. BORGLIN, N.R., M. NYMAN:
Effect of estrogens on the haptoglobulin level in the blood
Scand. J. Clin. & Lab. Invest. 13, 1o7 (1961)

39. BOUTIS, L., P. HOFFMANN, K. MUSSHOFF:
Veränderungen im peripheren Blutbild während und nach einer systematischen Bestrahlung bei der Lymphogranulomatose
Strahlentherapie 133, 539 (1967)

4o. BROWN, A.M., E.T. SALLY, A. FRANKEL, A. HARWICK, R. DAVIS, L.W. ROMINGER, C.J. ROMINGER:
The association of the IgA levels of serum and whole saliva with the progression of oral cancer
Cancer 35, 1154 (1975)

41. BROWN, H.J., F.W. ALY:
Die quantitative Serumhaptoglobin-bestimmung mit der Peroxidaseaktivierungs-methode und der radialen Immunodiffusion
Zeitschr. Klin. Chem., Klin. Biochem. 9, 5o8 (1971)

42. BUCKLEY, C.E., F.C. DORSEY:
Serum immunoglobulin levels throughout the life- span of healthy man
Annals of Intern. Med. 75, 673 (1971)

43. BUDDECKE, E.:
Grundriss der Biochemie
De Gruyter Lehrb. 4, 281 (1974)

44. BURKE, J.F., K. SCHMID, M. DEBRAY-SACHS, K. TOKITA:
Sialic acid-deficient α_1-acid glycoprotein produced in certain pathological states
Nature 2o4, 75 (1964)

45. BUTTERWORTH, M., B. MC CLELLAN, M. ALLANSMITH:
Influence of sex on immunoglobulin levels
Nature 214, 1224 (1967)

46. CASAZZA, A.R., CH. P. DUVALL, P.P. CARBONE:
Infection in lymphoma
J. of Amer. Med. Ass. 197, 71o (1966)

47. CLEVE, H.:
Quantitative immunologische Bestimmung von saurem α_1 - Glykoprotein und α_1- Antitrypsin; Serumkonzentrationen bei gesunden Blutspendern
Klin. Wschr. 44, 1256 (1966)

48. CLEVE, H., G. STROHMEYER:
Quantitative Variationen von Serumglykoproteinen bei pathologischen Prozessen; Bestimmung von saurem α_1- Glykoprotein, Gc und α_2- Makroglobulin mit der radialen Immundiffusion
Klin. Wschr. 45, 1o51 (1967)

49. CLINE, M.J., N.I. BERLIN:
Anemia in hodgkin's disease
Cancer 16, 526 (1963)

5o. DOSTALOVA, O., E. SCHON, V. KUBELKA, F. HOLIK:
Observation of immunoglobulins in the course of a tumor disease
Neoplasma 17, 231 (197o)

51. DOSTALOVA, O., E. SCHON, M. WAGNEROVA, J. JELINEK, V. WAGNER:
Serum immunoglobulin levels in cancer patients. I Serum immunoglobulins and primary tumor localization
Neoplasma 22, 539 (1975)

52. DOSTALOVA, O., V. WAGNEROVA, E. SCHON, V. WAGNER, J. JELINEK:
Serum immunoglobulin levels in cancer patients. III Immunoglobulin levels and metastases of malignant tumors
Neoplasma 24, 177 (1977)

53. DOSTALOVA, O., V. WAGNEROVA, E. SCHON, V. WAGNER, J. JELINEK:
Serum immunoglobulin levels in cancer patients. IV The influence of therapy on the levels of IgG, IgA and IgM
Neoplasma 24, 193 (1977)

54. DOUMA, G.J., A. VAN DALEN:
An evaluation of the diagnostic value of haptoglobin and transferrin levels in serum
Zeitschr. Klin. Chem., Klin. Biochem. 12, 474 (1974)

55. DRUCKREY, H., D. STEINHOFF, M. NAKAYAMA, R. PREUSSMANN, K. ANGER:
Experimentelle Beiträge zum Dosis-Problem in der Krebs-Chemotherapie und zur Wirkungsweise von Endoxan
Dtsch. Med. Wschr. 88, 651 (1963)

56. DUBACH, R., C.V. MOORE, S.T. CALLENDER:
Studies in iron transportation and metabolism. IX The excretion of iron as measured by the isotope technique
J. of Lab. and Clin. Med. 45, 599 (1955)

57. EASTON, J.A., J. HARDWICKE, P.H. WHITEHEAD:
The estimation of two α_1 - glycoproteins in health and disease
J. of Clin. Pathol. 15, 585 (1962)

58. ENGLER, R., J. MORETTI, M.F. JAYLE:
Catabolisme du complexe haptoglobine-hemoglobine
Bull. Soc. Chim. Biol. 49, 263 (1967)

59. FAHEY, J.L., A.G. ROBINSON:
Factors controlling serum - γ - globulin concentration
J. of Exper. Med. 118, 845 (1963)

60. FLETCHER, J., E.R. HUEHNS:
Function of transferrin
Nature 218, 1211 (1968)

61. FRANKLIN, E.C.:
Genetic regulation of immunoglobulin levels in man, In:
ROTHSCHILD, M.A.:
Plasma protein metabolism (regulation of synthesis, distribution and degradation)
Academic Press (1970)

62. FREEMAN, T.:
Haptoglobin metabolism in relation to red cell destruction
Protides of the Biological Fluids,
12th Coll., Bruges (1964)

63. FREEMAN, T.:
Gamma globulin metabolism in normal humans and in patients
Series Haematol. 4, 76 (1965)

64. FREEMAN, T.:
^{131}J - transferrin metabolism in the human subject
Protides of the Biological Fluids,
9th Coll., Bruges (1961)

65. FREEMAN, T.:
Albumin catabolism in hypoproteinaemic states studied with ^{131}J - albumin
Proc. of the X th Congr. of the Internat. Society of Blood Transfusion,
Stockholm 5, 1108 (1964)

66. FREI, E., J.F. GAMBLE:
Progress in the chemotherapy of hodgkin's disease
Cancer 19, 378 (1966)

67. FUSENIG, N.E., P. OBRECHT, K.H. STRICKSTROCK:
Zur Biochemie der sogenannten zytostatischen Nebenwirkungen
Klin. Wschr. 44, 1335 (1966)

68. GARBY, L., W.D. NOYES:
Studies on hemoglobin metabolism. I
The kinetic properties of the plasma hemoglobin pool
J. of Clin. Invest. 38, 1479 (1959)

69. GIANNOPOULOS, P.P., D.E. BERGSAGEL:
The mechanism of the anemia associated with hodgkin's disease
Blood 14, 856 (1959)

7o. GISINGER, E., F. PAKESCH, H. BRAUNSTEINER:
Ferritin, Transferrin und Serumeisen
Klin. Wschr. 3o, 395 (1952)

71. GITLIN, D.:
The diferentiation and maturation of specific immune mechanisms
Acta Paediatr. Scand., Suppl. 172, 6o (1967)

72. GITLIN, D., J.D. GITLIN:
Genetic alterations in the plasma proteins of man
The Plasma Proteins II, 321 (1975)

73. GOA, J.:
The components of orosomucoid
Acta Chem. Scand. 15, 1975 (1961)

74. GOLDMAN, J.M., J.R. HOBBS:
The immunoglobulins in hodgkin's disease
Immunology 13, 421 (1967)

75. GOSWITZ, F.A., G.A. ANDREWS, R.M. KNISELEY:
Effects of local irradiation (Co^{60} - teletherapy) on the peripheral blood and bone marrow
Blood 21, 6o5 (1963)

76. GROSS, R., J. ZACH, H.K. SCHULTEN:
Die Lymphogranulomatose
Dtsch. Med. Wschr. 91, 521 (1966)

77. HAFERKAMP, O., D. SCHLETTWEIN-GSELL, H.G. SCHWICK, K. STÖRIKO:
Serumproteine im hohen Lebensalter unter besonderer Berücksichtigung der Immunglobuline und Antikörper
Klin. Wschr. 44, 725 (1966)

78. HARSHMAN, S.:
Serum mucoid levels in patients with cancer and the effect of surgical treatment
Cancer Res. 27, 1286 (1967)

79. HAURANI, I., K. YOUNG, L.M. TOCANTINS:
Reutilization of iron in anemia complicating malignant neoplasms
Blood 22, 73 (1963)

80. HEILMEYER, L.:
Das Speichereisen
Clin. Chim. Acta 2, 159 (1957)

81. HEILMEYER, L., W. KEIDERLING:
Der Turnover des Hämoglobin- und des Nichthämoglobineisens beim Gesunden, beim Infekt und bei malignen Tumoren
Dtsch. Med. Wschr. 84, 724 (1959)

82. HEILMEYER, L., W. KEIDERLING, F. WÖHLER:
Der Eisenstoffwechsel beim Infekt und die Entgiftungsfunktion des Speichereisens
Dtsch. Med. Wschr. 83, 1965 (1958)

83. HERMAN-BOUSSIER, G., J. MORETTI, M.F. JAYLE:
Etude de l'haptoglobine
Bull. Soc. Chim. Biol. 42, 817 (1960)

84. HEYDE, W.:
Das Verhalten der Serumpolysaccharide ante und post partum
Arch. Gynäk. 185, 128 (1954)

85. HITZIG, W.H.:
Plasmaproteine Pathophysiologie und Klinik
2. Aufl. (1977)

86. HOCHWALD, G.M., G.J. THORBECKE, R. ASOFSKY:
Sites of formation of immune globulins and of a component of C'_3
J. of Exper. Med. 114, 459 (1961)

87. HUGHES, N.R.:
Serum concentrations of γG, γA and γM immunoglobulins in patients with carcinoma, melanoma and sarcoma
J. of the National Cancer Institute 46, 1o15 (1971)

88. ISCHIKAWA, T.:
Über ein neues Zytostatikum: Bleomycin
Research in Molecular Biology 4, 21 (1974)

89. IVANYI, J., J. SOCHMAN, P. IVANYI:
The haptoglobin level in haemoblastoses
Acta Haematologica 25, 98 (1961)

9o. JACKSON, H., F. PARKER:
Hodgkin's disease and allied disorders
Oxford Univ. Press, New York (1947)

91. JACOBS, A.:
A random sample from Wales. III
Serum iron, iron binding capacity and transferrin saturation
Brit. J. of Haematology 17, 581 (1969)

92. JACOBS, A., B. JONES, C. RICKETTS, R.D. BULBROOK, D.Y. WANG:
Serum ferritin concentration in early breast cancer
Brit. J. of Cancer 34, 286 (1976)

93. JACOBS, A., A. SLATER, J.A. Whittaker, G. CANELLOS, P.H. WIERNIK:
Serum ferritin concentration in untreated hodgkin's disease
Brit. J. of Cancer 34, 162 (1976)

94. JANDL, J.H., J.H. KATZ:
The plasma - to - cell cycle of transferrin
J. of Clin. Invest. 42, 314 (1963)

95. JARNUM, S., G. BENDIXEN, K.B. JENSEN,
J. SOLTOFT, B. WEEKE, H. WESTERGAARD:
The influence of gastrointestinaltract
on γ - globulin metabolism, In:
ROTHSCHILD, M.A.:
Plasma protein metabolism (regulation of
synthesis, distribution and degradation)
Academic Press (1970)

96. JAYLE, M.F.:
Biochimie et intérêt clinique des α_1 - et
α_2 - séromucoides
Schweiz. Med. Wschr. 86, 1425 (1956)

97. JAYLE, M.F.:
Les haptoglobines - etudes biochimique,
genetique and physiopathologique
Paris: Masson et Cie 64, (1962)

98. JAYLE, M.F., A. MARNAY, A. ENNUYER,
J. RIDREMONT:
Les modifications des muco - protéines
des protéines sériques au cours de la
maladie de hodgkin
Bull. Cancer 48, 174 (1961)

99. JAYLE, M.F., J. MORETTI:
Haptoglobin biochemical, genetic and
physiopathologic aspect
Progr. in Hematol. 3, 342 (1962)

1oo. JEANLOZ, R.W.:
Study of the α_1- acid glycoprotein of human plasma, a member of a class of complex biochemical compounds
Medicine (Baltim.) 43, 363 (1964)

1o1. JOACHIM, H.L.:
The immune response at the tumor site in lung carcinoma
Cancer 38, 2296 (1976)

1o2. KARNOFSKY, D.A.:
Chemotherapy of hodgkin's disease
Cancer 19, 371 (1966)

1o3. KELLNER, H., H. SÜDHOFF:
Zur chemischen Charakterisierung des Serumeiweisses
Monatsschr. für Kinderheilk. 1o3, 385 (1955)

1o4. KENDEL, K., H.J. FREUND, P. OBRECHT:
Neurotoxische Nebenwirkungen von Vincristin
Verh. Dtsch. Ges. für Innere Med. 74, 1267 (1968)

1o5. KINDLER, U., G. PIETREK, D. KOCH:
Der Haptoglobinspiegel bei metastasierenden Tumoren
Verh. Dtsch. Ges. für Innere Med. 75, 524 (1969)

1o6. KIRICUTA, I., D. IONESCU, T. MURESIAN:
Possibilities for estimating the appearance of distant metastases in mammary cancer by immunoglobulin G assay
Arch. für Geschwulstforsch. 4o, 159 (1972)

1o7. KLEMM, D., P. HEINEN, P. OBRECHT:
Zum quantitativen Verhalten der zirkulierenden Immunglobuline unter zytostatischer Behandlung bei malignen Hämoblastosen
Therapiewoche 2o, 253 (197o)

1o8. KNOLLE, J., R. WÖRZ:
Quantitative Immunglobulinanalysen als Langzeitverlaufsbeobachtung bei Lymphogranulomatosekranken
Therapiewoche 2o, 3317 (197o)

1o9. KNOLLE, J., R. WÖRZ, K.H. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE:
Quantitative Immunglobulinbestimmungen als Verlaufsbeobachtung bei hämolytischen Erkrankungen unter zytostatischer Therapie
Verh. Dtsch. Ges. für Innere Med.
75, 492 (1969)

11o. KOBLET, H. VON, H. DIGGELMANN, S. BARANDEEN, H. KÄSER, K. RIVA:
γ- Globulin-Stoffwechsel bei A - und Hypogammaglobulinämie. Turnover-Untersuchungen mit γ- Globulin - J^{131}
Helvet. Med. Acta 31, 618 (1964)

111. KÖNIG, E., A. LEMP:
Plasmavolumenänderungen durch alltägliche Belastungen bei Herzgesunden und Herzinsuffizienten
Klin. Wschr. 44, 862 (1966)

112. KRAUSS, S., M. SCHROTT, B.S. SARCIONE, E.J. SARCIONE:
Haptoglobin metabolism in hodgkin's disease
Am. J. of the Medical Sciences
252, 184 (1966)

113. LAURELL, C.-B., M. NYMAN:
Studies on the serum haptoglobin level in hemoglobinemia and its influence on renal excretion of hemóglobin
Blood 12, 493 (1957)

114. LAWKOWICZ, W., I. KRZEMINSKA-LAWKOWICZOWA, M. KRAJ, J. ROSTKOWSKA, S. CIESLUK:
Influence of splenectomy on serum immunoglobulin levels in human patients
Arch. Immunol. et Ther. Exper. 22, 711 (1974)

115. LEE, B.J., J.H. NELSON, G. SCHWARZ:
Evaluation of lymphangiography, inferior venacavography and intravenous pyelography in the clinical staging and management of hodgkin's disease and lymphosarcoma
New England J. of Med. 271, 327 (1964)

116. LYTTON, B., L.E. HUGHES, A.J. FULTHORPE:
Circulating antibody response in malignant disease
The Lancet 1, 69 (1964)

117. MACKAY, W.D.:
Circulating antibodies in human cancer, In: STOLL, B.A:
Host defence in breast cancer
1, 36 (1975)

118. MAINZER, K., D. WILLEMS:
Die Behandlung der Lymphogranulomatose
Therapiewoche 2o, 375 (197o)

119. MANCINI, G., A.O. CARBONARA, J.F. HEREMANS:
Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion
Immunochemistry 2, 235 (1965)

12o. MATHIES, H., M. SCHATTENKIRCHNER, E. SCHLEIFER:
Heutiger Stand der Haptoglobin-Forschung
Med. Klin. 58, 121 (1963)

121. MATHIES, H., M. SCHATTENKIRCHNER, K.G. LIEBRICH:
Der Einfluß von Hyaluronidase-Applikationen auf den Serum-Haptoglobin-Spiegel des Menschen
Med. Exper. 8, 95 (1963)

122. MC KELVEY, E.M., J.L. FAHEY:
Immunoglobulin changes in disease:
Quantitation on the basis of heavy polypeptide chains, IgG, IgA and IgM, and of light polypeptide chains, type K (I) and type L (II)
J. of Clin. Invest. 44, 1778 (1965)

123. MEYER, K.:
Mucoids and glycoproteines advances in proteins Chemistry 2, 249 (1945)

124. MILLER, D.G.:
The association of immune disease and malignant lymphoma
Annals of Internal Med. 66, 5o7 (1967)

125. MILLER, D.G.:
Chemotherapy as a primary treatment of hodgkin's disease
Cancer Res. 26, 13o3 (1966)

126. MOORE, C.V.:
The importance of nutritional factors in the pathogenesis of iron deficiency anemia
The Scand. J. of Clin. & Lab. Invest. 9, 292 (1959)

127. MORELL, A., W.D. TERRY, T.A. WALDMANN:
Metabolic properties of IgG subclasses in man
J. of Clin. Invest. 49, 673 (1970)

128. MORTON, A., S.M. HAMILTON, D.B. RAMSDEN, A.S. TAVILL:
Studies on regulatory factors in transferrin metabolism in man and the experimental rat, In: BIANCHI, R., G. MARIANI, A.S. MC FARLANE: Plasma protein turnover (1976)

129. MÜLLER, H.E., I. MÜLLER-VON VOIGT:
Das quantitativ - immunologische Serumproteinspektrum bei Lungenkrankheiten
Dtsch. Med. Wschr. 93, 120 (1968)

130. MÜLLER, W.E.G.:
Chemotherapie von Tumoren
(1975)

131. MURRAY, R.K., G.E. CONNELL:
Elevation of serum haptoglobin in rabbits in response to experimental inflammation
Nature 186, 86 (1960)

132. MUSIL, J.:
Serum glycoproteins, their function and origin
Clin. Chim. Acta 6, 508 (1961)

133. MUSSHOFF, K., L. BOUTIS:
Therapy results in hodgkin's disease
Freiburg i. Br. 1948 - 1966
Cancer 21, 11oo (1968)

134. NETH, R., H. BECKMANN, B. MAAS, K.H. SCHÄFER:
Die diagnostische Bedeutung zyto- und
mikrochemischer Eisenstoffwechseluntersuchungen
Klin. Wschr. 44, 687 (1966)

135. NOYES, W.D., L. GARBY:
Rate of haptoglobin in synthesis in
normal man
Scand. J. of Clin. & Lab. Invest.
2o,33 (1967)

136. NYMAN, M.:
Serum haptoglobin
Scand. J. of Clin. & Lab. Invest.
2, 39 (1959)

137. OBRECHT, P., N.E. FUSENIG:
Zur Biochemie der sogenannten cytosta-
tischen Nebenwirkungen
Klin. Wschr. 44, 1339 (1966)

138. OBRECHT, P., F. MELCHERT, L. Boutis:
Die Behandlung maligner Lymphome unter
besonderer Berücksichtigung des M. Hodgkin
mit Vinca - Alkaloiden
Intern. Symposium über die Anwendung der
Vinca - Alkaloide Velbe und Vincristin
23 (1968)

139. OERTEL, J., H. GERHARTZ:
Zur Bedeutung metabolischer Parameter beim M. Hodgkin
Zeitschr. für Krebsforsch. und Klin. Onkologie 86, 185 (1976)

14o. OHARA, H., K. WATANABE, T. WADA:
Turnover rate of serum haptoglobin in malignant neoplastic disease
Clin. Chim. Acta 19, 41 (1968)

141. OVERKAMP, H.:
Untersuchungen über das Verhalten der Serumproteine bei intravenöser Applikation großer Eisenmengen
Ärztliche Forsch. 7, 478 (1953)

142. OWEN, J.A., R. SMITH, R. PADANYI, J. MARTIN:
Serum haptoglobin in disease
Clin. Science 26, 1 (1964)

143. PICHLMAYR, R.:
Zur Frage der Lebertoxizität hoher Endoxandosen
Klin. Wschr. 43, 543 (1965)

144. PINTERA, J.:
The biochemical, genetic and clinico-pathological aspects of haptoglobin
Series Haematol. 4, 1 (1971)

145. POLLACK, S., S.P. BALCERZAK, W.H. CROSBY:
Transferrin and the absorption of iron
Blood 21, 33 (1963)

146. POLONOVSKI, M.:
L'haptoglobine et sa signification clinique.
Recherches médicales en France pendant
la guerra 1939 - 1945
Paris (1945)

147. PROKOP, O., W. GÖHLER:
Die menschlichen Blutgruppen
Gustav Fischer Verl. (1976)

148. PUTNAM, F.W.:
Haptoglobin
The Plasma Proteins 2, 1 (1975)

149. RAPP, W.:
Immuno - Elektrophorese
Fortschr. der Med. 82, 931 (1964)

15o. REEVE, E.B., A.Y. CHEN:
Regulation of interstitial albumin, In:
ROTHSCHILD, M.A.:
Plasma protein metabolism (regulation of
synthesis, distribution and degradation)
Academic Press (197o)

151. RENTSCH, I.:
Quantitative immunologische Transferrinbestimmung
Klin. Wschr. 47, 433 (1969)

152. RICK, W.:
Klinische Chemie und Mikroskopie
Springer Verlag (1974)

153. RIMBAUT, C., G.P. TILZ, D. BUFFE:
Immunochemische Untersuchungen an Seren
von Tumorpatienten
Med. Klin. 69, 1399 (1974)

154. RINGELMANN, U.:
Beobachtungen bei der Behandlung von bösartigen Tumoren mit Cyclophosphamid
Dissertation (1963)

155. ROBSON, E.B., P.E. POLANI, S.J. DART, P.A. JACOBS, J.H. RENWICK:
Probable assignement of the alpha locus of haptoglobin to chromosome 16 in man
Nature 223, 1163 (1969)

156. ROGENTINE, G.N., D.S. ROWE, J. BRADLEY, T.A. WALDMANN, J.L. FAHEY:
Metabolism of human immunoglobulin D
J. of Clin. Invest. 45, 1467 (1966)

157. ROSSING, N., H.-H. PARVING, N.A. LASSEN:
Albumin transcapillary escape rate as an approach to microvascular physiology in health and disease, In:
BIANCHI, R., G. MARIANI, A.S. MC FARLANE:
Plasma protein turnover
357 (1976)

158. RUSZEL, K.B., L. KALINOWSKA:
Immunoglobulins IgG, IgA and IgM in certain lung diseases
Wiad Lek XXIX, 587 (1976)

159. SAILER, D., H. LUTZ, G. HARTWICH:
Quantitative Immunglobulinbestimmung (IgA, IgG, IgM) bei Lymphogranulomatose
Verh. Dtsch. Ges. für Innere Med.
79, 5o8 (1973)

160. SANDOR, G.:
Quelques considérations concernant la pathogénie de l'augmentation du taux des glycoprotéides et des alpha - globulines du serum sanguin
Sang 27, 597 (1956)

161. SARCIONE, E.J.:
Synthesis of α_1- acid glycoprotein by the isolated perfused rat liver
Arch. of Biochem. and Biophys. 100, 516 (1963)

162. SCHADE, A.L.:
Bound iron and total iron binding capacity, quantitative determination method
Nutr. Rev. 13, 225 (1955)

163. SCHEURLEN, P.G.:
Differentialdiagnostische Bedeutung von Serumeiweißuntersuchungen
Der Internist 9, 56 (1968)

164. SCHEURLEN, P.G.:
Immunpathologie bei der Lymphogranulomatose
Verh. Dtsch. Ges. für Innere Med. 74, 747 (1968)

165. SCHEURLEN, P.G.:
Immunologische Probleme bei der Lymphogranulomatose
Zeitschr. für Krebsforsch. und Klin. Onkologie 78, 192 (1972)

166. SCHICK, P., F. TREPEL, H. THEML, S. BENEDEK, P. TRUMPP, W. KABOTH, H. BEGEMANN, T.M. FLIEDNER:
Kinetics of lymphocytes in hodgkin's disease
Blut 27, 223 (1973)

167. SCHMID, K., J. EMURA, M.F. SCHMID, R.L. STEVENS, R.B. NIMBERG:
Sequence comparison of human plasma α_1- acid glycoprotein and the immunoglobulins
Intern. J. of Peptide and Protein Research 11, 42 (1978)

168. SCHULTZ, E., K. HAUSMANN, W. JÜNGLING:
Langzeittherapie der fortgeschrittenen Lymphogranulomatose mit Zytostatika
Intern. Symposium über die Anwendung der Vinca - Alkaloide Velbe und Vincristin
23 (1968)

169. SCHULTZE, H.E.:
Die Glykoproteide des menschlichen Plasmas
6. Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 77 (1961)

17o. SCHULTZE, H.E.:
Über Glykoproteine
Dtsch. Med. Wschr. 83, 1742 (1958)

171. SCHULTZE, H.E.:
Über klinisch interessante körpereigene Polysaccharidverbindungen
The Scand. J. of Clin. & Lab. Invest., Suppl. 31, 1o, 135 (1957)

172. SCHULTZE, H.E., J.F. HEEREMANS:
Molecular biology of human proteins
1, (1966)

173. SCHULTZE, H.E., K. HEIDE:
Der neueste Stand der Plasmaproteinforschung
Med. Grundlagenforschung 3, 353 (196o)

174. SCHUMACHER, G., H.D. SCHLUMBERGER:
Eigenschaften, Bestimmung und Klinische Bedeutung von Haptoglobin
Klin. Wschr. 40, 81 (1962)

175. SCHWICK, H.G., K. HEIDE:
Chemisch - Physikalische Charakterisierung und Struktur von Nicht - Porphyrin - Metallproteinen
Protides of the Biological Fluids, 14th Coll., Bruges (1966)

176. SELL, S.:
Evidence for species' differences in the effect of serum γ- globulin concentration on γ- globulin catabolism
J. of Exper. Med. 120, 967 (1964)

177. SHETLAR, M.R., R.P. HOWARD, W. JOCH, C.L. COURTRIGHT, E.C. REIFENSTEIN:
The effects of parathyroid hormone on serum glycoprotein and seromucoid levels and on the kidney of the rat
Endocrinology 59, 532 (1956)

178. SMILEY, W.H.:
Immunoglobulins in carcinoma of the lung
J. of the Amer. Osteopath. Association 70, 703 (1971)

179. SMITHIES, O.:
Zone electrophoresis in starch gels and its application to studies of serum proteins
Advances in Protein Chemistry 14, 65 (1959)

180. SMITHIES, O.:
Zone electrophoresis in starch gels: group variations in the serum proteins of normal human adults
Biochem. J. 61, 629 (1955)

181. SMITHIES, O., O. HILLER:
The genetic control of transferrins in humans
Biochem. J. 72, 121 (1959)

182. SMITHIES, O., N.F. WALKER:
Notation for serum protein groups and the genes controlling their inheritance
Nature 178, 694 (1956)

183. SNYDER, S., G. ASHWELL:
Quantitation of specific serum glycoproteins in malignancy
Clin. Chim. Acta 34, 449 (1971)

184. SOLOMON, A., T.B. TOMASI:
Metabolism of IgA globulin
Clin. Res. 12, 452 (1964)

185. SOLOMON, A., T.A. WALDMANN, J. FAHEY:
Metabolism of normal 6.6 S γ - globulin in normal subjects and in patients with macroglobulinemia and multiple myeloma
J. of Lab. and Clin. Med. 62, 1 (1963)

186. SOONS, B.J., H.G.K. WESTENBRINK:
Experiments on the localisation of pathological serum protein synthesis in myelomatosis
Bull. Soc. Chim. Biol. 40, 1803 (1958)

187. SPIEGELBERG, H.L.:
The submolecular site related to the rate of catabolism of IgG immunoglobulins, In: ROTHSCHILD, M.A.:
Plasma protein metabolism (regulation of synthesis, distribution and degradation)
Academic press (197o)

188. STEIDLE, C., A. FATEH-MOGHADAM, R. LAMERZ, D. HUHN:
Quantitatives Verhalten der Immunglobuline bei Hodgkin - Patienten nach Splenektomie
Blut 3o, 331 (1975)

189. STOOP, J.W., B.J.M. ZEGERS, P.C. SANDER, R.E. BALLIEUX:
Serum immunoglobulin levels in healthy children and adults
Clin. and Exper. Immunology 4, 1o1 (1969)

19o. STROBER, W., R.D. WOCHNER, M.H. BARLOW, D.E. MC FARLINE, T.A. WALDMANN:
Immunoglobulin metabolism in ataxia teleangiectasia
J. of Clin. Invest. 47, 19o5 (1968)

191. STUDNITZ, W. VON, D. BEREZIN:
Das Verhalten der elektrophoretischen Proteinfraktionen im Serum von Frauen nach Gaben von androgenen und östrogenen Hormonen
Klin. Wschr. 34, 1239 (1956)

192. TOMASI, T.B., J. BIENENSTOCK:
Secretory immunoglobulins
Advances in Immunology 9, 2 (1968)

193. ULLRICH, K.J.:
Wasserhaushalt, In:
KEIDEL, W.D.:
Lehrbuch der Physiology
11-1 (1975)

194. ULTMANN, J.E.:
Clinical features and diagnosis of
hodgkin's disease
Cancer 19, 297 (1966)

195. WADA, T., H. OHARA, K. WATANABE, H. KINOSHITA,
H. NISHIO:
Studies on haptoglobin synthesis in
reticuloendothelial tissues
J. of Reticuloendothel Society 8, 195 (197o)

196. WAGENER, D.J.TH., P.J.J. VAN MUNSTER, C. HAANEN:
The immunoglobulins in hodgkin's disease
European Journal of Cancer 12, 683 (1976)

197. WALDMANN, T.A.:
Disorders of immunoglobulin metabolism
New England J. of Med. 281, 117o (1969)

198. WALDMANN, T.A., R.M. BLAESE, W. STROBER:
Physiological factors controlling
immunoglobulin metabolism, In:
ROTHSCHILD, M.A.:
Plasma protein metabolism (regulation of
synthesis, distribution and degradation)
Academic Press (197o)

199. WALDMANN, T.A., S. BRODER, M. DURM, M. BLACKMAN:
Regulation of synthesis of immunoglobulins, In:
BIANCHI, R., G. MARIANI, A.S. MC FARLANE:
Plasma protein turnover
265 (1975)

2oo. WALDMANN, T.A., W. STROBER:
Metabolism of immunoglobulins
Progress in Allergy 13, 1 (1969)

2o1. WEISE, W., I. HOPPE, T. MASAOKA:
Faktoren mit Einfluß auf den immunsuppressiven Endoxaneffekt II
Verh. Dtsch. Ges. für Innere Med.
74, 1267 (1968)

2o2. WERNER, J.:
On the regeneration of serum polysaccharide and serum proteins in normal and intoxicated rabbits
Acta physiol. Scand. 19, 27 (1949)

2o3. WINKL, K. ZUM:
Die Strahlentherapie der Lymphogranulomatose
Med. Klinik 6o, 19o3 (1965)

2o4. WINZLER, R.J.:
Glycoproteins, In:
PUTNAM, F.W.:
The plasma proteins
Academic Press 1, 3o9 (196o)

2o5. YAMASHINA, I.:
On the carbohydrate components of the α_1- acid glycoprotein of human plasma
Acta Chem. Scand. 1o, 1666 (1956)

2o6. YEU-TSU, N.L.:
Quantitative change of serum protein and immunoglobulin in patients with solid cancers
J. of Surgical Oncology 9, 179 (1977)

2o7. ZEROMSKY, J., M.K. GORNY, M. WRUK, J. SAPULA:
Behaviour of local and systemic immunoglobulins in patients with lung cancer
Intern. Archs. Allergy appl. Immunol. 49, 548 (1975)

Herzlichen Dank, sage ich allen,
die mir bei der Gewinnung der
Serumproben, bei der Vorbereitung
zur Untersuchung sowie bei der
Einsicht in die Krankenakten
hilfreich zur Seite standen.

Besonderer Dank gilt
Herrn Prof. Dr. W. Maassen sowie den Stationsärzten der Ruhrlandklinik Essen-Heidhausen, die mir die Gewinnung der Serumproben von Patienten mit Bronchialkarzinom während meiner Famulatur an dieser Klinik gestatteten,
den Stationsärzten und Stationsschwestern der Medizinischen Klinik und Poliklinik, Klinik A der Universität Düsseldorf, die von Patienten mit Lymphogranulomatose Blut für die Untersuchung entnahmen,
Herrn Dr. J. Henke und Frau Volkmann, Gerichtsmedizinisches Institut der Universität Düsseldorf, die eine Bestimmung der Haptoglobin-Typen ermöglichten.

Lebenslauf

Am 11. April 1951 wurde ich, Peter Küpper, als Sohn des Landwirts Heinrich Küpper und seiner Ehefrau Adelheid, geb. Kocken in Bergheim/Erftkreis geboren.
Meine Mutter verstarb 1966.
Nach Besuch der Volksschule absolvierte ich im elterlichen Lehrbetrieb eine Landwirtschaftslehre, die ich im März 1970 mit der Landwirtschaftlichen Gehilfenprüfung abschloß. Ich faßte jedoch den Entschluß, umzuschulen.
Ab Februar 1970 besuchte ich das Abendgymnasium der Stadt Düsseldorf in Düsseldorf-Oberkassel, an dem ich im Dezember 1973 die Reifeprüfung ablegte.
Im April 1974 begann ich mit dem Studium der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf.
Im März 1976 absolvierte ich die Ärztliche Vorprüfung. Ein Jahr später bestand ich die 1. Ärztliche Prüfung. Im März 1979 legte ich die 2. Ärztliche Prüfung ab.
Zur Zeit befinde ich mich im Internatsjahr an den Städtischen Krankenanstalten der Stadt Krefeld.

Düsseldorf, Mai 1979

Peter Küpper

FOTODRUCK J. MAINZ — Telefon: (02 41) 2 73 05
Neupforte 13, Nähe Markt, 5100 Aachen